

Aus dem Kinderkrankenhaus Seehospiz
„Kaiserin Friedrich“, Norderney
(Chefarzt: Prof. Dr. W. Menger)

Ausscheidung der C 17 - Ketosteroide
im Gebirge und an der See

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der
DOKTORWÜRDE
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

REINER DÖLP
aus Westerstede/Oldenburg

Mainz 1966

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Kinderkrankenhaus Seehospiz
„Kaiserin Friedrich“, Norderney
(Chefarzt: Prof. Dr. W. Menger)

Ausscheidung der C 17 - Ketosteroide
im Gebirge und an der See

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der
DOKTORWÜRDE
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

REINER DÖLP
aus Westerstede/Oldenburg

Mainz 1966



Referent : Prof. Dr. Menger
Korreferent: Prof. Dr. Köttgen
Dekan : Prof. Dr. Diethelm

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Dezember 1967

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einführung	1
II. Literatur	1
III. Material und Methodik	8
IV. Eigene Ergebnisse	11
V. Diskussion	13
A.: Beschreibung der dargestellten Polynome und t-Test	13
B.: Reaktion der Probanden auf klimatische Reize	17
C.: Kurreaktion und 17-KS-Ausscheidung	18
D.: Wetter und 17-KS-Ausscheidung	19
VI. Zusammenfassung	25
Literaturverzeichnis	26

I. Einführung

Es ist bekannt, daß Klimareize auf die Körperoberfläche und von da auf die inneren Organe, also auch auf die Nebennierenrinde wirken. Nachdem BUTENANDT 1931 die C17-Ketosteroide (in der Folge 17-KS genannt) erstmals isoliert hat, sind bis heute zahlreiche Veröffentlichungen - nach ZIMMERMANN einige tausende oder zehntausende - in der Welt über jenes Arbeitsgebiet erschienen.

Diese Arbeit behandelt die Frage, ob und wie weit das Hochgebirgs- und Seeklima einen Einfluß auf die Harnausscheidung der 17-KS beim Menschen hat.

II. Literatur

Im menschlichen Harn sind rund 50 verschiedene Steroide zu finden (ZIMMERMANN 1955). Die 17-KS sind Abkömmlinge der Nebennierenrinden- und Keimdrüsenhormone. Sie werden wahrscheinlich in der Leber und Niere gebildet und überwiegend als Glucuronide und Sulfate ausgeschieden (SCHWENK 1959). Ein Drittel der 17-KS sind Harnderivate der Testes und zwei Drittel der Nebennierenrinde (SAYERS 1950, HILLER 1952, SCHWENK 1959).

Die von verschiedenen Autoren unterschiedlich angegebenen Mittelwerte der 17-KS-Normalausscheidung (HAMBURGER 1948, BORTH et al. 1957, VOIGT 1955, ZIMMERMANN 1953) beruhen auf verschiedenen Bestimmungsmethoden; grundlegend bleibt jedoch die Aussagefähigkeit von Steroidhormonbestimmungen, wenn man die Einzelwerte auf die Normalkurve bezieht.

Folgende Einflüsse, die die 17-KS-Ausscheidung verändern, sollen im Anschluß diskutiert werden:

- a) Geschlecht
- b) Alter
- c) Tageszeit
- d) Jahreszeit
- e) körperliche Arbeit

- f) Rasse
- g) andere Hormone
- h) Strahlung: Röntgen, Ultraviolett
- i) Infektionskrankheiten
- k) Balneotherapie
- l) Klima, Wetter

ad a) Die Abhängigkeit der 17-KS-Ausscheidung vom Geschlecht bewiesen HAMBURGER (1948), ZIMMERMANN (1951, 1955) et al. Danach liegt beim Mann die Ausscheidungsrate um 30 % höher als bei der Frau, was dadurch erklärt wird, daß etwa 30 % der 17-KS aus den Testes stammen.

ad b) Die Änderung der Ausscheidung mit dem Lebensalter haben HAMBURGER (1948), STRÜDER (1952) und ZIMMERMANN (1955) beschrieben. STRÜDER zeigt, daß Säuglinge in der Neugeborenenperiode 17-KS in erhöhter Menge ausscheiden (1,2 mg/die); diese Menge fällt bis zur 4. Lebenswoche um 60 % und bleibt bis zum 1. Lebensjahr so niedrig, um danach gering und ab 8. Lebensjahr erheblich anzusteigen. HAMBURGER hat für beide Geschlechter einen plötzlichen Anstieg der 17-KS während der Pubertät festgestellt, der sein Maximum im Alter von 25 Jahren erreicht (15,4♂, 10,0♀ mg/die). Beim Mann fällt dann die Ausscheidungs- menge stetig bis in das Alter, während bei der Frau nach dem 25. Jahr ein plötzlicher Abfall bis zum 30. Jahr ein- tritt, gefolgt von einem Plateau bis zum 50. Lebensjahr. ZIMMERMANN hat dieses Plateau bei der Frau nicht beschrie- ben, sondern nur eine Kurve, die der des Mannes gleicht.

ad c) Einen 24-Stunden Rhythmus der 17-KS-Ausscheidung konnten ZIMMERMANN (1955), HAUS (1962) und VALENTIN (1965) nachweisen. ZIMMERMANN hat das Maximum der Aus- scheidung am Nachmittag gefunden. In Abweichung dazu sah VALENTIN in den Morgenstunden ein ausgeprägtes Maximum, ein kleineres in den Abendstunden. HAUS spricht von einem "endogenen und scheinbar weitgehend selbständigem endo- krinen Zyklus, der nur in der zeitlichen Anordnung seiner

Phasen von Umwelteinflüssen mit Aktivitäts- und Ruheperioden abhängt". Er beschreibt einen Anstieg der 17-Hydroxyketosteroide im Blut während der Nacht mit seinem Gipfel in den frühen Morgenstunden vor Beginn der täglichen Aktivitätsperiode. Bei Nacharbeitern fand er eine allmähliche Anpassung (nach 7 Tagen) bis zur vollständigen Inversion des Rhythmus. Dieses Ergebnis bestätigt AMELUNG (1962), der ergänzend eine Gegenbewegung der Eosinophilzahl zu den 17-KS im strömenden Blut beschreibt.

ad d) Auch jahreszeitliche Schwankungen sind beobachtet worden. ZIMMERMANN (1955) fand die höchsten Werte im Herbst, die niedrigsten im Frühjahr. Dagegen gibt WATANABE und YOSHIDA (1956) ein Maximum im Januar, also im Winter an, und ein Minimum im Juli, ebenso TROMP (1963).

ad e) VALENTIN et al. (1965) untersuchten die Auswirkung körperlicher Arbeit auf das Hypophysen-NNR-System mit dem Ergebnis, daß die 17-KS-Ausscheidung eine Dosis-Wirkungs-Relation zeigte, d.h., daß mit zunehmender Belastungsstufe die Ausscheidung anstieg. Auch SAILER (1950) konnte eine erhöhte Cortisonausscheidung nach Muskelarbeit nachweisen. ZIMMERMANN (1957) betont, daß Arbeit zwar eine Erhöhung der 17-KS bedinge (Verstärkung der Resistenzlage), aber bei zu großer Belastung eine Erniedrigung nach sich ziehe.

ad f) Über rassische Unterschiede der 17-KS-Ausscheidung berichten BARNICOT und WOLFFSON (1952), die niedrige Normwerte bei Negern (8 mg/die) fanden. Sie verneinten eine klimatische Ursache für diese erniedrigten Werte, da bei ihren Untersuchungen sowohl Neger in Nigeria als auch nach langjährigem Aufenthalt in London gleiche Ausscheidungsgrößen zeigten. Neger in den USA jedoch unterschieden sich nicht von den dort lebenden Weißen (ZIMMERMANN 1955), FRIEDMANN (1954) sah erhöhte Werte bei Europäern, die sich bereits lange in Indien aufgehalten hatten, bei den Indern selbst jedoch waren sie erniedrigt: 10 mg/die, woraus er schließt, daß es evtl. Rassenunterschiede im Akklimatisationsprozess gäbe, daß nämlich die Adaptation der Neger

an Kälte (London) eine andere sei, als die Adaptation der Europäer an Hitze (Indien).

ad g) TROMP (1963) hat die Hormone zusammengestellt, die die 17-KS-Ausscheidung beeinflussen. Eine Erhöhung machen ACTH und Testosteron, eine Erniedrigung Thyroxin und Insulinmangel (Diabetes mellitus).

ad h) MYERSON und NAUSTADT (1939) haben nach kurzer UV-Bestrahlung einen Anstieg der 17-KS beschrieben, SCHLUNGBAUM (1951) dagegen konnte nach Röntgenganzkörperbestrahlung keinen von der Norm abweichenden Befund erheben, obwohl SELYE (1953) die Röntgenstrahlen zu den "stressor agents" zählt.

ad i) ZIMMERMANN (1952, 1957) erkennt einen Zusammenhang zwischen der 17-KS-Ausscheidung und Infektionsresistenz: eine Häufung von minimalen 17-KS-Werten bedingt eine Häufung von Infektionskrankheiten; somit kann man annehmen, daß die 17-KS-Ausscheidung einen Indikator für die Resistenzlage darstellt. Ein Zuviel jedoch an NNR-Hormonen hemmt die zelluläre Abwehrreaktion. Die 17-KS sind während einer Infektionskrankheit vermindert, eine ansteigende Tendenz spricht für eine gute, eine abfallende für eine schlechte Prognose (ZIMMERMANN 1963, LEUBNER 1957 und ABERHALDEN 1953). Der Beginn des Abfalls der 17-KS-Ausscheidung bis zum Ausbruch einer Infektionskrankheit entspricht oft der Inkubationszeit (ZIMMERMANN 1957).

ad k) Balneotherapeutisch fand HILLER (1952) eine Erhöhung der 17-KS-Ausscheidung nach Salzhuminbädern, ebenso SCHMIDT-KESSEN (1963) nach Solbädern, FELLINGER (1954) nach Schwefelbädern und PEKKARINEN (1951) nach finnischen Dampfbädern. Von diesen Ergebnissen aus schließt SCHMID (1953) außer auf eine geringe "stress" Wirkung der Bäder auch auf eine Empfindlichkeitssteigerung des Gewebes für körpereigene Glucocorticoide nach diesen Bädern. SAYERS (1950) und FELLINGER (1954) sprechen von einer deblockierenden

Wirkung der Bäder auf das Gewebe gegenüber Glucocorticoiden. Die Bäderwirkung beruht also nur in geringem Maße auf einer Funktionssteigerung des Hypophysen-NNR-Systems. WIEDEMANN (1959) konnte eine Erhöhung der 17-KS-Ausscheidung nach Schwefel-Sol-Überwärmungsbädern und Fangopackungen über den Bereich der normalen Schwankungsbreite hinaus nicht feststellen, obwohl auch er die Möglichkeit eines Anstiegs nicht ausschließt; er sei nur bisher experimentell nicht bewiesen.

ad 1) Bevor die Einflüsse des Klimas und des Wetters auf die 17-KS-Ausscheidung diskutiert werden sollen, ist es vielleicht nötig, eine Begriffsdefinition von "Klima" und "Wetter" darzulegen.

Das Klima einer Gegend repräsentiert die durchschnittlichen Wetterbedingungen dieser Gegend (TROMP 1963). Es ist die Gesamtheit der Erscheinungen, welche den mittleren Zustand der Atmosphäre an irgend einer Stelle der Erdoberfläche kennzeichnet (SEYBOLD 1952) und ein komplexer Begriff, in dem der eine Faktor als Reiz, der andere als Schonung wirkt (AMELUNG 1954).

Unter den Klimata verschiedener Orte soll uns nur das Hochgebirgs- und Seeklima interessieren.

Das Hochgebirgsklima ist gekennzeichnet durch einen erniedrigten Sauerstoffpartialdruck, niedrige Lufttemperaturen, große Lufttrockenheit und erhöhte Sonnenstrahlung, vor allem UV, während sich das Seeklima durch Abschwächung stärkerer Temperaturgegensätze, intensive Luftbewegung, Staub-, Allergen- und Keimarmut der Luft auszeichnet.

Das Wetter stellt die Gruppe der Tag zu Tag Veränderungen der meteorologischen Bedingungen dar, als da sind: Temperatur, Feuchte, Windgeschwindigkeit und Windrichtung, Bewölkung, Niederschlag, Strahlung und Aerosol (TROMP 1963, MENGER 1965).

UNGEHEUER und BREZOWSKY (UNGEHEUER 1955, NICOLAI, BREZOWSKY, MENDER 1965) haben ein Schema entwickelt, nach dem die über den Beobachtungsort hinwegziehenden Wettervorgänge in einzelne Phasen unterteilt werden:

Wetterphase	1	2	3 _A	3 _F	4	5	6 ₂	6
Wolkenbild								
Wettercharakteristik	mittleres Schönwetter	gestiegenes Schönwetter	faul durch Abgleiten übersteigertes Schönwetter	aufkommend vollgezogenes Schönwetter	Wetterumschlag	durch aufsteigende Luft vorübergehende Wetterberührung	abgewandte Wetterberührung	abgewandte Wetterberührung
Interduerale Änderung des Temperatur-feuchte-Milieus der Biosphäre								
nach:	kalt-mild trocken	mild-warm trocken	mild-warm extrem trocken	mild-warm feucht	kalt-kalt feucht	kalt	kalt-kalt trocken	trocken
Advektion	keine	keine	Vertikal (durch Absinken)	horizontal	horizontal	horizontal	keine	keine
zonal meteorolog. Periodik	mäßig ausgeprägt	stark ausgeprägt	zeitweise gestört	gestört	unterdrückt	unterdrückt	allmählich wieder aufkommend	allmählich wieder aufkommend
biotrope Reize	gering	gering	zsh erhöht	erhöht	stark	stark	gering	gering
Bilanz der von der Biosphäre ausgehenden biotropen Reize	-	-	-	-	+	+	-	-
biotrope Wirkung	biologisch günstig	biologisch günstig	zsh biologisch ungünstig	biologisch ungünstig	biologisch ungünstig	biologisch ungünstig	biologisch ungünstig	biologisch günstig
Wetterphase	1	2	3 _A	3 _F	4	5	6 ₂	6

Das System Zwischenhirn-Hypophyse-NNR kann durch meteorotrope Faktoren in einen erhöhten Reizzustand versetzt werden, der durch die chemische Bestimmung von 17-KS der exakten Messung zugänglich gemacht wird (UTERS 1951). Entscheidend dabei ist die allgemein gültige biologische Regel, daß nämlich weniger ein Zustand als solcher, sondern die Geschwindigkeit einer Zustandsänderung physiologisch wirksam ist (ZIMMERMANN 1953, TROMP 1963).

TROMP (1963) berichtet von Untersuchungen, die zeigen, daß die 17-KS-Ausscheidung mit plötzlicher Kälte ansteigt und mit dem Einfluß warmer Luftmassen abnimmt. Andere Ergebnisse legte ZINK 1955 in einem Vortrag anläßlich der med.-meteorologischen Arbeitstagung in Hamburg dar: er konnte ein Absinken der Ausscheidung bei Vorstößen von Kaltluft und einen Anstieg bei Vorstößen maritimer Tropikluft feststellen.

ZIMMERMANN (1953) hat einen statistisch signifikanten

Unterschied in der 17-KS-Ausscheidung an anticyclonalen Schönwettertagen (Erhöhung) und an cyclonalen Schlechtwettertagen (Erniedrigung) gefunden.

KOLLER, SCHWARZ und MARTI (1954) untersuchten die Reaktion der NNR nach einem Aufstieg vom Lauterbrunnen zum Jungfrauenjoch, wobei 2650 m überwunden wurden, und fanden einen Anstieg der Steroidhormonausscheidung, besonders bei passivem Aufstieg (Fahrt). Die auslösende Ursache dieser Reaktion könnte durch die Erniedrigung des Sauerstoffpartialdrucks erklärt werden, was Untersuchungen von BURRIL und IVY (1950) zu bestätigen scheinen, die einen Anstieg der 17-KS in der Unterdruckkammer nur nachweisen konnten, wenn sie auch gleichzeitig den Sauerstoffpartialdruck erniedrigten.

BORTH und MACH (1951) waren jedoch zu anderen Ergebnissen gekommen; sie berichten nach einem Aufenthalt in 1850 m Höhe von einem leichten Abfall und nach einer Bergtour sogar von einem stärkeren Abfall der 17-KS-Ausscheidung - wobei letzteres durch körperliche Überanstrengung erklärt werden kann.

SCHMIDT-KESSEN und SCHEFFEL (1963) veröffentlichten eine Arbeit über Untersuchungen der NNR-Aktivität während Klima- und Solbadekuren im Mittelgebirge, indem sie die Ausscheidung von ~~L~~-Ketosteroiden im Urin gemessen haben. Die Versuchspersonen waren in drei Gruppen eingeteilt worden: eine sog. Klimagruppe machte eine tägliche Liegekur von zwei Stunden - hier nahm die mittlere ~~L~~-KetoAusscheidung geringfügig ab. - Die "Wasserbadegruppe" änderte sich in ihren mittleren ~~L~~-Ketowerten nicht, während es im Verlauf der Solbadekur einer dritten Gruppe zu einem Anstieg kam.

Meine Arbeit nun behandelt das Problem, ob durch einen Kuraufenthalt im Gebirge und an der Nordsee die 17-KS-Ausscheidung verändert wird, und wenn dies der Fall ist, ob sich Unterschiede in der Ausscheidungsmenge an beiden Aufenthaltsorten ergeben.

III. Material und Methodik

Als Probanden standen mir elf Studenten im Alter von 20-26 Jahren - die sich freiwillig gemeldet hatten - zur Verfügung, mit denen ich vom 4. bis 29. September 1964 in Oberstdorf und mit den gleichen Personen vom 4. bis 29. September 1965 in Norderney gewesen bin. Sie mußten sich verpflichten, in dem jeweils vorangehenden Monat August die nähere Umgebung von Mainz nicht zu verlassen, um andere Klimaeinflüsse auszuschließen. Außerdem hatten sie in Oberstdorf und Norderney den 24-Stunden Harn von morgens 8 Uhr bis zum nächsten Morgen 8 Uhr täglich quantitativ zu sammeln, wobei die erste Portion Harn nach dem Aufstehen der Tagesmenge des vorangegangenen Tages zugefügt wurde, um die Einflüsse des vergangenen Tages in einer Probe zu haben. Im übrigen sollten sie das Leben eines Kurgastes führen, wozu in Oberstdorf mehrere Klettartouren in die umliegenden Berge und außerdem etliche Bergbahnfahrten auf das Nebelhorn und zum Söllereck gehörten, während in Norderney gebadet und gewandert wurde.

Das quantitative Sammeln des Urins hielt ich zunächst für schwierig, stieß aber zum Glück auf Verständnis, so daß jeder, der sich vielleicht einmal dieses selbst auferlegten Zwanges entledigen wollte, von den anderen zurechtgewiesen wurde. Zudem war ich mit den meisten befreundet, so daß Fehler auf Grund ungenauer Urinmengen ausgeschlossen werden können.

Die 17-KS-Ausscheidung habe ich bei allen Probanden täglich bestimmt. Um Fehler durch mangelhafte Übung der Untersuchungstechnik auszuschließen, habe ich mich vor Beginn der Versuchsreihe im Labor der II. Med. Klinik (Direktor: Prof. Dr. med. P. Schölmerich) der Universität Mainz mit jener Technik eine Woche lang vertraut gemacht; außerdem stand mir in den ersten beiden Tagen in Oberstdorf ein Diplomchemiker hilfreich zur Seite.

Da bereits - trotz gleicher Methode - durch die Benutzung unterschiedlicher Geräte die Untersuchungsergebnisse verfälscht werden können, wurden die in Oberstdorf gebrauchten Geräte, die mir die Medizinisch-Klimatologische Abteilung des Balneologischen Instituts bei der Universität München geliehen hatte, im nächsten Jahr nach Norderney geschickt.

Vom 1. bis 3. September 1964 und 1965 habe ich an den Probanden Voruntersuchungen in Mainz durchgeführt. Die Ergebnisse der drei Tage von 1964 konnte ich leider nicht verwerten, da ich noch nicht mit den gleichen Geräten arbeiten konnte, die mir später in Oberstdorf und Norderney zur Verfügung standen.

Vom 1. bis 3. September 1965 wurde der Harn in Mainz quantitativ von den Probanden gesammelt und mir unter Angabe der Gesamtmenge in Form einer Probe - nach Zusatz einiger Tropfen konz. HCl zur Vermeidung bakterieller Zersetzung - per Eilpost nach Norderney zugesandt, wo ich "mein Labor" bereits eingerichtet hatte.

Bestimmung der 17-KS im Urin nach ZIMMERMANN (1953)

Reagenzien:

- I. Salzsäure, konz. p. a.
- II. Äther, peroxydfrei
- III. Äthylalkohol, aldehydfrei
- IV. Sodalösung, ca. 10 Gew. %
- V. Natronlauge, ca. 10 Gew. %
- VI. Kalilauge, 3 normal
- VII. m-Dinitrobenzol, zweiprozentige alkohol. Lösung
- VIII. Androsteron, 10 mg%ige alkohol. Lösung

Vorgehen:

		A	ST	RLW	ALW
Urin	ml	50	-	-	50
HCl	ml	5	-	-	5
20 min. bei 100° hydrolysieren, zweimal mit je 60-80ml Äther ausschütteln, Äther mit Soda-Lösung waschen, mit Natronlauge waschen, mit dest. Wasser waschen bis neutral, Äther abdestillieren, Rückstand in 5 ml aufnehmen = Extrakt.					
Extrakt	ml	2	-	-	2
Alkohol	ml	-	-	2	2
Androsteron	ml	-	2	-	-
DNB	ml	2	2	2	-
Kalilauge	ml	2	2	2	2
Genau 60 min. bei 25 ± 0,1°C im verdunkelten Thermostaten halten. Farbentwicklung und sofort bei 430 mμ und 530 mμ Extinktionsmessung im Pulfrich-Photometer.					

Abkürzungen:

A = Analyse
 ST = Standard
 RLW = Reagenzienleerwert
 ALW = Analysenleerwert
 DNB = Dinitrobenzollösung
 E = Extinktion
 V = 24-Std. Urinmenge

Berechnung:

$$\frac{[31 (E_A - E_{ALW} - E_{RLW})_{530} - 5 (E_A - E_{ALW} - E_{RLW})_{430}] \cdot V}{[3,1 (E_{ST} - E_{RLW})_{530} - 0,5 (E_{ST} - E_{RLW})_{430}] \cdot 1000} = \text{mg/die}$$

Tabelle 1

Oberstdorf September 1964

17 Ketosteroidausscheidung pro 24 Stunden in mg.

Beobach- tungs- tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		
Name	5,9	6,9	7,9	8,9	9,9	10,9	11,9	12,9	13,9	14,9	15,9	16,9	17,9	18,9	19,9	20,9	21,9	22,9	23,9	24,9	25,9	26,9	27,9	28,9		
Σ																										
$\bar{x}$																										
E.G.	15,1	10,2	33,4	17,5	13,9		16,3	36,9	23,7	16,3	37,1	25,5	26,9	26,2	38,6	26,0	23,3	25,9	17,9	21,0	17,7	14,7	28,0	23,4	535,5	23,3
M.K.	16,0	20,3	15,8	15,0	25,8		19,2	15,5	12,5	15,5	18,9	11,3	18,4	14,6	8,3	8,4	11,8	11,1	6,7	11,0	8,8	9,7	12,2	13,3	320,1	13,9
H.F.	29,7	23,4	24,7	29,3	29,4		31,2	33,2	17,7	20,6	17,7	21,7	29,5	35,2	27,6	18,3	17,0	14,6	13,1	15,1	15,4	15,3	12,7	11,5	503,9	21,9
M.L.	21,1	12,4	16,6	6,8	27,8		17,7	13,2	15,3	12,8	17,4	20,6	14,3	12,0	18,2	15,2	19,5	9,8	8,6	11,7	10,2	12,6	13,4	11,6	338,8	14,7
G.B.	11,7	13,9	16,0	17,5	23,1		20,9	44,6	18,1	17,8	29,2	18,2	20,8	13,9	21,5	18,8	13,8	8,0	10,7	12,8	14,0	11,9	14,3	14,5	406,0	17,6
B.S.	22,8	20,5	22,0	22,6	22,9		27,1	17,5	9,9	30,4	29,0	21,5	30,5	24,6	36,5	25,6	24,6	19,8	11,0	14,1	19,9	16,0	27,2	16,1	512,1	22,3
E.L.	27,3	4,7	18,3	18,0	11,9		33,2	26,7	25,6	16,0	36,5	26,4	23,9	22,1	46,0	16,1	19,1	17,8	9,4	15,6	18,1	13,2	14,5	8,8	469,2	20,4
S.S.	18,0	16,2	8,3	19,3	16,7		15,1	13,8	11,9	21,0	15,0	18,3	18,4	15,4	22,2	18,0	12,2	11,1	10,6	8,0	10,6	12,9	18,8	12,9	344,7	14,9
V.F.	22,7	13,5	9,8	24,8	19,3		14,1	8,6	17,8	19,4	20,1	16,6	22,8	17,1	27,6	20,4	14,1	16,1	10,0	7,6	16,2	13,7	12,6	12,1	377,2	16,4
K.H.	20,8	7,8	15,3	20,0	15,9		12,0	12,1	11,9	11,7	21,4	13,0	12,7	10,9	20,8	10,0	10,9	9,0	8,4	5,9	7,1	9,5	16,4	14,2	297,6	12,9
R.A.	20,0	19,1	22,1	35,8	28,5		29,6	18,0	19,2	28,8	21,8	20,4	19,1	21,6	34,0	17,8	27,1	10,2	10,3	12,4	15,6	15,7	21,7	13,5	482,3	21,0
Summe	225,2	162,0	202,3	226,6	235,2		236,4	240,1	183,6	210,3	264,1	213,5	237,3	213,6	301,3	194,6	193,4	153,4	116,7	135,4	153,6	145,2	191,8	151,9	Σ	199,3
$\bar{x}$	20,4	14,7	18,4	20,6	21,4		21,5	21,8	16,7	19,1	24,0	19,4	21,6	19,4	27,4	17,7	17,6	14,0	10,6	12,3	14,0	13,2	17,4	13,8	417,3	18,2
s*	5,2	5,8	7,0	7,6	6,2		7,5	11,7	5,0	6,0	7,7	4,6	5,8	7,3	10,7	5,4	5,6	5,5	2,9	4,2	4,2	2,2	5,8	3,7		

s* = Standardabweichung

Table 1. 7

117 Ketosteroidausscheidung pro 24 Stunden in mg.

Reobeth- tungs- tase	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Name	5.9.	6.9.	7.9.	8.9.	9.9.	10.9.	11.9.	12.9.	13.9.	14.9.	15.9.	16.9.	17.9.	18.9.	19.9.	20.9.	21.9.	22.9.	23.9.	24.9.	25.9.	26.9.	27.9.	28.9.
E.G.	27.7	35.4	25.8	36.8	30.2	33.2	47.9	40.0	38.4	31.9	38.7	29.7	38.9	25.6	37.2	37.8	25.6	26.8	34.5	23.0	32.2	28.5	31.6	25.7
M.G.	19.5	27.2	16.1	10.6	17.3	19.6	24.0	21.4	22.9	20.1	21.6	18.9	28.7	22.6	20.2	27.1	12.8	33.0	27.5	14.4	16.2	14.0	19.4	16.7
H.F.	16.8	27.3	28.3	21.2	38.8	28.9	41.3	28.8	31.5	37.1	41.5	30.0	39.3	26.8	40.0	35.5	12.9	33.2	29.7	25.1	37.0	19.7	28.7	28.7
M.L.	17.9	15.8	14.7	27.8	25.8	32.1	32.6	19.6	23.2	21.0	29.1	23.6	27.6	22.0	23.3	21.3	21.4	23.8	21.4	12.8	35.2	13.3	25.7	17.1
G.B.	23.2	17.3	21.1	21.2	22.4	17.7	24.8	23.1	21.4	19.5	23.9	19.2	36.4	24.4	23.1	21.4	20.5	21.0	21.0	14.4	27.9	12.5	22.0	19.7
B.S.	20.2	28.1	21.9	32.0	30.8	25.5	30.4	30.2	27.9	29.2	32.7	27.2	36.0	25.6	30.2	30.5	28.3	25.8	27.7	12.0	26.3	15.0	26.1	22.0
E.L.	26.5	28.5	29.3	36.7	30.5	28.4	39.8	25.2	29.5	33.7	39.3	31.1	38.1	22.2	33.8	24.8	37.1	27.6	28.4	20.1	32.4	16.1	22.9	16.8
S.S.	27.3	18.3	19.4	19.1	18.6	26.7	19.7	20.3	20.2	25.7	21.5	17.1	20.4	18.8	20.1	17.0	16.8	17.8	9.2	16.8	15.7	16.7	13.7	18.7
V.F.	24.1	21.0	23.4	28.0	31.0	22.3	59.0	23.4	40.3	20.1	32.6	18.3	34.1	23.7	24.2	28.0	25.8	20.9	16.1	16.9	24.1	13.1	19.6	11.5
K.M.	18.7	21.5	11.9	18.3	23.3	18.1	25.0	18.0	20.5	20.9	16.6	14.6	20.5	16.8	18.4	20.4	16.9	18.0	17.0	11.3	15.0	13.0	17.2	17.7
R.A.	31.9	23.4	22.0	30.5	28.2	31.0	42.2	23.8	36.6	27.7	34.4	27.3	27.8	28.0	27.8	28.7	26.4	23.3	25.2	10.5	27.2	17.7	24.9	22.2
Summe	247.8	263.8	233.9	282.2	296.9	283.5	386.7	273.8	312.4	286.9	331.9	257.0	347.8	256.5	297.0	295.3	244.7	270.2	266.3	169.7	290.0	178.6	250.8	211.8
$\bar{x}$	22.5	24.0	21.3	25.7	27.0	25.8	35.1	24.9	28.4	26.1	30.1	23.4	31.6	23.3	27.0	26.8	22.3	24.6	24.2	15.4	26.4	16.2	22.8	19.3
s^2	4.7	5.9	5.5	8.3	6.2	5.6	12.1	6.2	7.5	6.2	8.3	5.9	7.0	4.8	7.4	6.1	7.3	5.4	6.0	5.2	7.7	4.6	5.4	5.1

 s^0 = Standardabweichung

May 1965

Broekstam- tungs- tag	1	2	3	$\bar{x}$
	M_{10}	$1,9_{\circ}$	$2,9_{\circ}$	
$E_{\circ} E_{\circ}$	23,3	17,2	23,6	64,1
$M_{\circ} K_{\circ}$	10,3	13,8	8,8	32,9
$H_{\circ} F_{\circ}$	22,3	23,2	20,0	65,5
$M_{\circ} L_{\circ}$	13,7	16,8	13,4	43,9
$G_{\circ} B_{\circ}$	14,5	16,9	11,2	42,6
$B_{\circ} S_{\circ}$	14,5	22,0	15,0	51,5
$E_{\circ} L_{\circ}$	21,9	24,3	19,1	65,3
$S_{\circ} S_{\circ}$	8,4	8,1	13,0	29,5
$V_{\circ} F_{\circ}$	15,8	16,6	16,1	48,5
$K_{\circ} H_{\circ}$	2,2	11,8	10,7	24,7
$R_{\circ} A_{\circ}$	21,7	21,6	19,3	62,6
Summe	168,6	182,3	170,2	176,9
$\bar{x}$	15,3	17,5	15,5	48,3
σ	6,7	5,0	4,6	

IV. Eigene Ergebnisse

Die beiden Tabellen 1 und 2 und die Abbildungen 1 und 2 zeigen die ermittelten Werte der 17-KS-Ausscheidung der elf Probanden an den einzelnen Beobachtungstagen.

Bereits bei der Betrachtung der beiden Punktwolken von Oberstdorf und Norderney läßt sich unschwer erkennen, daß die von Norderney höher liegt als die von Oberstdorf.

Um einen genaueren Überblick über die Zahlenverhältnisse zu bekommen, wurden zunächst für die elf Probanden Mittelwerte und Standardabweichungen an den einzelnen Beobachtungstagen berechnet (Abb. 1 bis 3).

Berechnungsbeispiel

für Mittelwert und Standardabweichung

x = streuende Größe

n = Anzahl

$$\text{Mittelwert } \bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Standardabweichung

am 1. Tag in Oberstdorf (5.9.64)

Proband	mg KS x
E.G.	15,1
W.K.	16,0
H.F.	29,7
M.L.	21,1
G.B.	11,7
B.S.	22,8
E.L.	27,3
S.S.	18,0
V.F.	22,7
K.M.	20,8
R.A.	20,0

n = 11

Summe von x 225,2

Summe von x	$\sum x$	= 225,2
Durchschnittswert	$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$	= 20,47
Summe von x^2	$\sum x^2$	= 4885,26
Summe von x zum Quadrat geteilt durch n	$\frac{(\sum x)^2}{n}$	= 4610,45
Summe der Abweichungs- quadrate	$\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}$	= 4885,26 - 4610,45 = 274,81
Varianz	$s^2 = \frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n - 1}$	= 27,48
Standardabweichung	$s = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n - 1}}$	= 5,24

Die grobe Übersicht zeigt, daß weder ein linear ansteigender, auf gleichem Niveau bleibender, noch linear fallender mittlerer Verlauf der 17-KS- Ausscheidung zu erwarten ist; es ist eher mit einem gekrümmten Kurvenverlauf zu rechnen.

Um diesen Verlauf graphisch darzustellen, wurde ein Polynom 4. Grades nach der Methode der kleinsten Quadrate von GAUß angepaßt (Abb. 4). Es wurde im "Deutschen Rechenzentrum" in Darmstadt nach vorliegendem Programm gerechnet: BMD 05 R - Polynomial Regression - Version of August 16, 1965 Health Sciences Computing Facility, Ucla.

V. DISKUSSION

A. Beschreibung der dargestellten Polynome und t-Test

Bei der Betrachtung der Polynome "Oberstdorf"

$$y = 21,58197 - 2,67075x + 0,61894x^2 - 0,04367x^3 + 0,00092x^4$$

und "Norderney"

$$y = 23,98343 - 0,46997x + 0,27488x^2 - 0,02360x^3 + 0,00053x^4$$

(Abb. 4) fällt auf, daß beide Kurven ungefähr parallel verlaufen, wobei - im Gegensatz zu Norderney - in Oberstdorf eine Anfangsschwankung nach unten zu beobachten ist. Ein Maximum erreichen beide Kurven etwa um den 10. Tag, danach fallen beide unter die Ausgangslage ab; ob der in den letzten Tagen zu beobachtende Wiederanstieg bei der Kurven real ist, läßt sich schwer entscheiden.

Man könnte nun annehmen, daß die kurvenmäßige Darstellung des Verhaltens der ganzen Gruppe - einmal in Oberstdorf und einmal in Norderney - sich nicht ohne weiteres auf die einzelnen Probanden übertragen läßt, sondern nur ein mittleres Verhalten bei heterogenem Einzelverhalten zeigt. Deshalb wurden für die Beobachtungswerte aus Oberstdorf und Norderney eines jeden Probanden nach der Methode der kleinsten Quadrate ebenfalls Polynome 4. Grades bestimmt. Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind graphisch in den Abbildungen 5 bis 15 dargestellt.

Die erste Übersicht zeigt, daß in allen Fällen die Kurven von Norderney oberhalb derjenigen von Oberstdorf verlaufen, und daß - wenn auch nicht mit derselben Gleichmäßigkeit - ebenso bei den Einzelfällen ein ähnliches Kurvenverhalten an den beiden Beobachtungsstätten zu verzeichnen ist. Ein stärkeres Divergieren beider Kurven im Anfangsteil sehen wir nur bei dem Probanden E.G. Abb. 15.

Ein Abfall der Kurven in den ersten Tagen findet sich in Oberstdorf in fast allen Fällen, das Maximum derselben in

Oberstdorf und Norderney unterscheidet sich bei den einzelnen Probanden höchstens um einen Tag (mit einer Ausnahme: Abb. 15) und liegt um den 10. Tag.

Eine negative Nachschwankung in der letzten Aufenthaltswoche zeigt sich in allen Fällen für beide Orte.

Leider sind die Ausgangswerte in Mainz, drei Tage vor dem Aufenthalt in Oberstdorf, aus bereits erwähnten Gründen nicht verwertbar gewesen. In den Abbildungen sind daher lediglich die Werte von drei Tagen aus Mainz vor dem Aufenthalt in Norderney eingetragen. Sie liegen im allgemeinen noch unter dem Wert des 1. Tages in Norderney.

Aus den Untersuchungsgrößen an den entsprechenden Tagen des Aufenthalts in Oberstdorf und Norderney wurden für jeden Probanden mittlere Differenzen nach der Formel $\bar{d} = \frac{\sum d}{n}$ bestimmt. Diese Werte haben eine Spannweite von 3,40 mg bis 9,32 mg. Der t-Test bei paarweiser Anordnung ergab in jedem Fall, daß sich $\bar{d}$ signifikant von 0 unterscheidet (Abb. 5 bis 15).

Berechnungsbeispiel

für t-Test bei paarweiser Anordnung

Proband W.K.

Lfde. Nr.	Oberstdorf x_1	Norderney x_2	$d = x_2 - x_1$
1	16,0	19,5	+ 3,5
2	20,3	27,2	+ 6,9
3	15,8	16,1	+ 0,3
4	15,0	10,6	- 4,4
5	25,8	17,3	- 8,5
6	19,2	24,0	+ 4,8
7	15,5	21,4	+ 5,9
8	12,5	22,9	+10,4
9	15,5	20,1	+ 4,6
10	18,9	21,6	+ 2,7
11	11,3	18,9	+ 7,6
12	18,4	28,7	+10,3
13	14,6	22,6	+ 8,0
14	8,3	20,2	+11,9
15	8,4	27,1	+18,7
16	11,8	12,8	+ 1,0
17	11,0	33,0	+22,0
18	6,7	27,5	+20,8
19	11,0	14,4	+ 3,4
20	8,8	16,2	+ 7,4
21	9,7	14,0	+ 4,3
22	12,2	19,4	+ 7,2
23	13,3	16,7	+ 3,4

$$\sum d = 152,2$$

$$\bar{d} = \frac{\sum d}{n} = 6,61$$

$$\sum d^2 = 2\,131,02$$

$$\frac{(\sum d)^2}{n} = 1\,007,16$$

$$S_{\bar{d}} = \sqrt{\frac{S_{dd}}{n(n-1)}} = 1,49$$

$$S_{dd} = \sum d^2 - \frac{(\sum d)^2}{n} = 1\,123,86$$

$$t = \frac{\bar{d}}{S_{\bar{d}}} = 4,43$$

Dieser Wert* liegt - wie alle anderen (s. u.) - bei einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 1\%$ und der entsprechenden Zahl der Freiheitsgrade $f = 22$ über dem Tafelwert (Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auflage 1960, S. 32) von $t = 2,8188$.

Proband	$\bar{d}$	t
E.G.	9,32	4,73
W.K.	6,61	4,43
H.F.	8,84	4,29
M.L.	7,70	5,09
T.B.	6,01	4,69
B.S.	4,52	3,61
E.L.	8,73	4,90
S.S.	3,40	4,72
V.F.	8,78	4,26
K.M.	4,76	4,21
R.A.	5,13	3,35

* $t = 4,43$

B. Reaktion der Probanden auf klimatische Reize

Der Abstand $\bar{d}$ beider Polynome (jeweils Oberstdorf und Norderney) voneinander ist bei den einzelnen Probanden unterschiedlich, so daß man - mehr oder weniger willkürlich - drei verschiedene Gruppen unterscheiden kann.

Bei der Gruppe I (Abb. 5 bis 7) liegt $\bar{d}$ zwischen 3 und 5 mg. Ihr gehören Personen an, die bereits auf geringe klimatische Reize reaktionsfreudig ansprechen, daran zu erkennen, daß die Gesamtheit des Oberstdorfer Polynoms über dem Mainzer Mittelwert liegt, während sich in der Gruppe II ($\bar{d}$ zwischen 5 und 7 mg; Abb. 8 bis 10) die Oberstdorfer und Mainzer Werte ein wenig genähert haben. Die Probanden der Gruppe III dagegen ($\bar{d} > 7$ mg; Abb. 11 bis 15) zeigen kaum noch Unterschiede in den Mittelwerten von Oberstdorf und Mainz; erst stärkere Klimareize, wie sie in Norderney zu finden waren, ergaben eine über dem Mainzer Durchschnitt liegende Ausscheidungsrate an 17-KS.

Die Abb. 16 zeigt, daß die Personen, deren 17-KS-Ausscheidung bei den Voruntersuchungen in Mainz niedrig lag, auf klimatische Reize, wie sie im Gebirge und an der Nordsee vorlagen, wesentlich sensibler reagierten - entsprechend den mit Gruppe I bezeichneten - als solche Probanden, die eine höhere Ausgangslage vorwiesen.

Das gleiche legt in einer anderen Form die Abb. 17 dar, wobei zu beachten ist, daß der Zuwachs an 17-KS in Oberstdorf und Norderney im Verhältnis zur Ausgangslage gesehen werden muß.

Zusammenfassend konnten wir also beobachten, daß Probanden, die sich mit einer niedrigen Ausgangslage an 17-KS-Werten klimatischen Reizen unterzogen, mehr 17-KS - im Verhältnis zu ihren Anfangswerten - ausschieden als andere, bei denen bereits während der Voruntersu-

chungen höhere 17-KS-Werte gemessen wurden.

C. Kurreaktion und 17-KS-Ausscheidung

In einer Beschreibung des Kurverlaufs geben JUNGMAHN (1959), LÜHR (1959) und MENGER (1965) eine "Anfangsreaktion" des relativen Wohlbefindens bis zur Mitte der zweiten Woche an, der eine sogenannte "Kurreaktion" bis zum Ende der dritten Woche folgt, die durch Verschlechterung des allgemeinen Befindens und erhöhte Infektanfälligkeit gekennzeichnet ist. Im Anschluß an diese beiden Phasen beginnt die eigentliche Erholung.

Wenn wir diese, in der Balneologie bekannten Phasen in Beziehung zur 17-KS-Ausscheidung setzen, können wir sagen, daß während der "Anfangsreaktion" des relativen Wohlbefindens die 17-KS-Ausscheidung ansteigt, um während der "Kurreaktion" wieder abzufallen und erneut mit dem Beginn der Erholung sich zu erhöhen. Die 17-KS-Ausscheidung zeigt also eine gleichsinnige Bewegung zum Wohlbefinden. Diese Ergebnisse werden gestützt durch ZIMMERMANN und SUGIYAMA.

ZIMMERMANN (1963) fand bei erniedrigter Infektionsresistenz im allgemeinen auch die 17-KS-Ausscheidung (als Abbauprodukte der Steroidhormone) erniedrigt und leitete daraus ab, daß die 17-KS-Ausscheidung als biochemisches Maß für die Infektionsresistenz genommen werden kann. Demit ließe sich die Erniedrigung der 17-KS-Ausscheidung während der sogenannten "Kurreaktion" erklären.

SUGIYAMA (1961) stellte die Befunde mehrerer japanischer Bäder zusammen und berichtet von einem kontinuierlichen Anstieg der 17-KS-Ausscheidung vom 1. bis 10. Tag der Badekur, dem sich ein Absinken anschließt. Bei starker Dosierung der Bäder ließ sich eine vorübergehende Erniedrigung der 17-KS-Ausscheidung am 1. Tag erkennen.

Diese Anfangsschwankung fand sich ebenfalls bei den meisten Probanden in Oberstdorf (Abb. 5 bis 15)

D. Wetter und 17-KS-Ausscheidung

Zweifellos haben wir neben dem Einfluß des Klimas während der ganzen Zeit noch die unterschiedlichen Wettereinflüsse der einzelnen Tage anzunehmen. Es ist nahelegend zu vermuten, daß solche differenten Wettereinflüsse - neben anderen "stress" Faktoren - für die Entstehung der zackenförmigen Erhöhungen und Senkungen der 17-KS-Ausscheidung an den einzelnen Tagen (Abb. 3) verantwortlich sind. Neben dem kurvenmäßigen Ablauf der Klimareaktion wären hier Effekte zweiter Ordnung in Betracht zu ziehen.

Als Ausgangslage für die wetterbedingten Schwankungen können die durch das Polynom bestimmten Werte benutzt werden. Dabei ist jedoch zu bemerken, daß die Bestimmung des Polynoms nach der Methode der kleinsten Quadrate in gewissem Maße zu einem Ausgleich der wetterbedingten Schwankungen an den einzelnen Tagen geführt hat. Es wäre wohl ergiebiger, die Wetterabhängigkeit bei Ortsansässigen zu untersuchen, bei denen der kurvenmäßige Ablauf der Klimareaktion wegfiel.

Wir haben die Schwankungen der Werte um die betreffenden Polynome der einzelnen Probanden nach den von UNGEHEUER und BREZOWSKY (UNGHEUER 1955, NICOLAI, BREZOWSKY, MENDER 1964) definierten Wetterphasen untersucht. Es wurden die Werte berücksichtigt, die bei den betreffenden Wetterphasen um mehr als 2 mg vom Polynom nach oben oder unten abwichen; die dazwischen liegenden Werte wurden als innerhalb der Schwankungsbreite liegend zur Ausgangslage gezählt. Die Anzahl der Abweichungen nach oben und unten wurde, nach den o. g. Wetterphasen gegliedert, in einer Kontingenztafel zusammengestellt (Tab. 3) und die Verteilung der Zahlen mittels des χ^2 -Tests geprüft (Tab. 4).

Tabelle 3

Kontingenztafel für Oberstdorf und Norderney

Oberstdorf 1964:

Wetter- phase	1	2	3A	4	5	6z	Summe
> 2 mg	-	10	17	22	12	11	72
+ 2 mg	-	15	8	23	6	27	79
< 2 mg	-	8	19	32	4	39	102
Summe	-	33	44	77	22	77	253

Norderney 1965:

Wetter- phase	1	2	3A	4	5	6z	Summe
> 2 mg	14	11	20	12	13	12	82
+ 2 mg	8	8	35	11	11	18	91
< 2 mg	0	3	44	10	9	25	91
Summe	22	22	99	33	33	55	264

Tabelle 4 (Oberstdorf und Norderney zusammengefaßt)

 χ^2 - T e s t

Wetter- phase	1	2	3A	4	5	6z	Summe
2 mg	6,5531 14 8,4626	16,3829 21 1,3021	42,5957 37 0,7350	32,7659 34 0,0464	16,3829 25 4,5324	39,3191 23 6,7731	154
Ausgangs- lage + 2 mg	7,2340 8 0,0811	18,0851 23 1,3356	47,0212 43 0,3438	36,1702 34 0,1302	18,0851 17 0,0651	43,4042 45 0,0586	170
2 mg	8,2127 0 8,2127	20,5319 11 4,4251	53,3829 63 1,7325	41,0638 42 0,0213	20,5319 13 2,7629	49,2765 64 4,3992	193
Summe	22	55	143	110	55	132	517
$\chi^2 = 45,4197$ (Tafelwert $\chi^2 = 29,588$; Fg = 10, P = 0,1 %)							

Tabelle 5

χ^2 - T e s t

Wetter- phase	biologisch günstig	wenig ungünstig	stark ungünstig	Summe
	1; 2	3A; 4; 5	6z	
>2 mg	22,9361 35 6,3453	91,7446 96 0,1973	39,3191 23 6,7731	154
Ausgangs- lage + 2 mg	25,3191 31 1,2746	101,2765 94 0,5228	43,4042 45 0,0586	170
<2 mg	28,7446 11 10,9540	114,9787 118 0,0793	49,2765 64 4,3992	193
Summe	77	308	132	517
$\chi^2 = 30,6042$ (Tafelwert $\chi^2 = 18,467$; Fg = 4, p = 0,1%)				

Berechnungsbeispiel für den χ^2 -Test: (siehe Tab. 5)

W = Wert im einzelnen Feld = Beobachtungswert = 35

W_1 = Zeilensumme = 154

W_2 = Spaltensumme = 77

n = Gesamtsumme = 517

E = Erwartungswert = $\frac{W_1 \cdot W_2}{n} = \frac{154 \cdot 77}{517} = 22,936$

$$\frac{(W - E)^2}{E} = \frac{(35 - 22,936)^2}{22,936} = 6,3455$$

$$\chi^2 = \sum \frac{(W - E)^2}{E} = 30,6042$$

Bei der Berechnung wurde für $\chi^2 = 45,4197$ ermittelt, (Tab. 4)
der Tafelwert (Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tab-

bellien, 6. Auflage 1960, S. 36) betrug bei der entsprechenden Zahl der Freiheitsgrade ($F_g = 10$) und einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $P = 0,1 \%$ $\chi^2 = 29,588$ - wurde also weit übertroffen. Damit ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied der 17-KS-Ausscheidungsrate während einzelner Wetterphasen.

Da die Wetterphasen in Bezug auf ihre biotrope Wirkung in biologisch günstige (1; 2), wenig ungünstige (3A; 4; 5) und stark ungünstige (6z) Wetterphasen zusammengefaßt werden können, und man auf diese Weise ein übersichtlicheres Bild erhält, wurde auch dafür ein χ^2 errechnet, das bei einem Tafelwert von $\chi^2 = 18,467$ bei $F_g = 4$ und $P = 0,1 \%$ ein $\chi^2 = 30,6042$ ergab (Tabelle 5).

Es fand sich also an den Tagen biologisch günstiger Wetterphasen (mittleres und gesteigertes Schönwetter) eine vermehrte Ausscheidung der 17-KS, im Gegensatz zu den Tagen mit stark ungünstiger Wetterphase, an denen die Ausscheidung vermindert war. Die biologisch wenig ungünstigen Wetterphasen zeigten keinen nachweisbaren Einfluß auf die 17-KS-Ausscheidung.

Dieses Ergebnis bestätigt die Untersuchungen von ZIMMERMANN (1953), der von einer Erhöhung der 17-KS-Ausscheidung an anticyclonalen Schönwettertagen und von einer Erniedrigung an cyclonalen Schlechtwettertagen berichtet.

Natürlich kann nicht jede Erhöhung oder Erniedrigung der 17-KS-Ausscheidung auf einen Wettereinfluß zurückgeführt werden, da noch andere, in dieser Arbeit schon genannte "stressoren" für die Aktivität der Nebennierenrinde verantwortlich sind. Entscheidend bei dem Einfluß des Wetters ist nicht die Wetterphase an sich, sondern die Geschwindigkeit der

Änderung einer Wetterlage in eine andere. Es ist nicht zu erwarten, daß z.B. während einer dauernden Hochdrucklage die 17-KS-Ausscheidung ständig erhöht ist - womit das statistische Ergebnis erklärt werden kann, das trotz Signifikanz nicht ausgesprochen deutlich ist. -

Es ist bekannt, daß innerhalb einer Schlechtwetterperiode Infekte verschiedener Genese gehäuft auftreten. ZIMMERMANN (1953) hält das für eine Folge der beobachteten Häufung von verminderter 17-KS-Ausscheidung, d.h. verminderter Aktivität der Nebennierenrinde an cyclonalen Schlechtwettertagen. Auf ein gleichzeitiges Auftreten von erniedrigten 17-KS-Werten und geschwächter Infektionsresistenz (ZIMMERMANN 1952, 1957) wurde bereits hingewiesen (S. 4).

VI. Zusammenfassung.

Anhand der Literatur wurden die Möglichkeiten einer Änderung der C_{17} -Ketosteroid-Ausscheidung durch verschiedene Faktoren besprochen.

Die 17-KS-Ausscheidung wurde in eigenen Untersuchungen an elf Studenten in der Zeit vom 5.9. bis 28.9.1964 in Oberstdorf/Allgäu (843 m über N.N.) und vom 5.9. bis 28.9.1965 auf der Nordseeinsel Norderney täglich gemessen.

Dabei ergab sich eine statistisch signifikante Erhöhung der Ausscheidungsrate in Norderney gegenüber Oberstdorf bei jedem Probanden.

Nach der Berechnung und graphischen Darstellung eines Polynoms vierten Grades zeigte sich außerdem, daß die 17-KS-Ausscheidung während der ersten zehn Tage anstieg, vom zehnten bis zwanzigsten Tag wieder unter die Ausgangslage abfiel und nach der dritten Woche erneut anstieg.

Probanden, die eine niedrige Ausgangslage in ihren 17-KS-Werten zeigten - gefunden durch Voruntersuchungen während dreier Tage in Mainz - , reagierten bereits auf geringe klimatische Reize durch einen Anstieg der 17-KS-Ausscheidung, während andere Probanden mit höherer Ausgangslage noch keine Reaktion aufwiesen.

Der Abfall von der Mitte der zweiten Woche bis zum Ende der dritten wurde als eine Ursache für die im gleichen Zeitraum auftretende sogenannte "Kurreaktion" angesehen.

Ein Einfluß des Wetters auf die Höhe der 17-KS-Ausscheidung konnte statistisch signifikant nachgewiesen werden. An den Schönwettertagen war die 17-KS-Ausscheidung - bezogen auf eine durch ein Polynom geglättete Ausscheidung - erhöht, an den Schlechtwettertagen erniedrigt.

Literaturverzeichnis

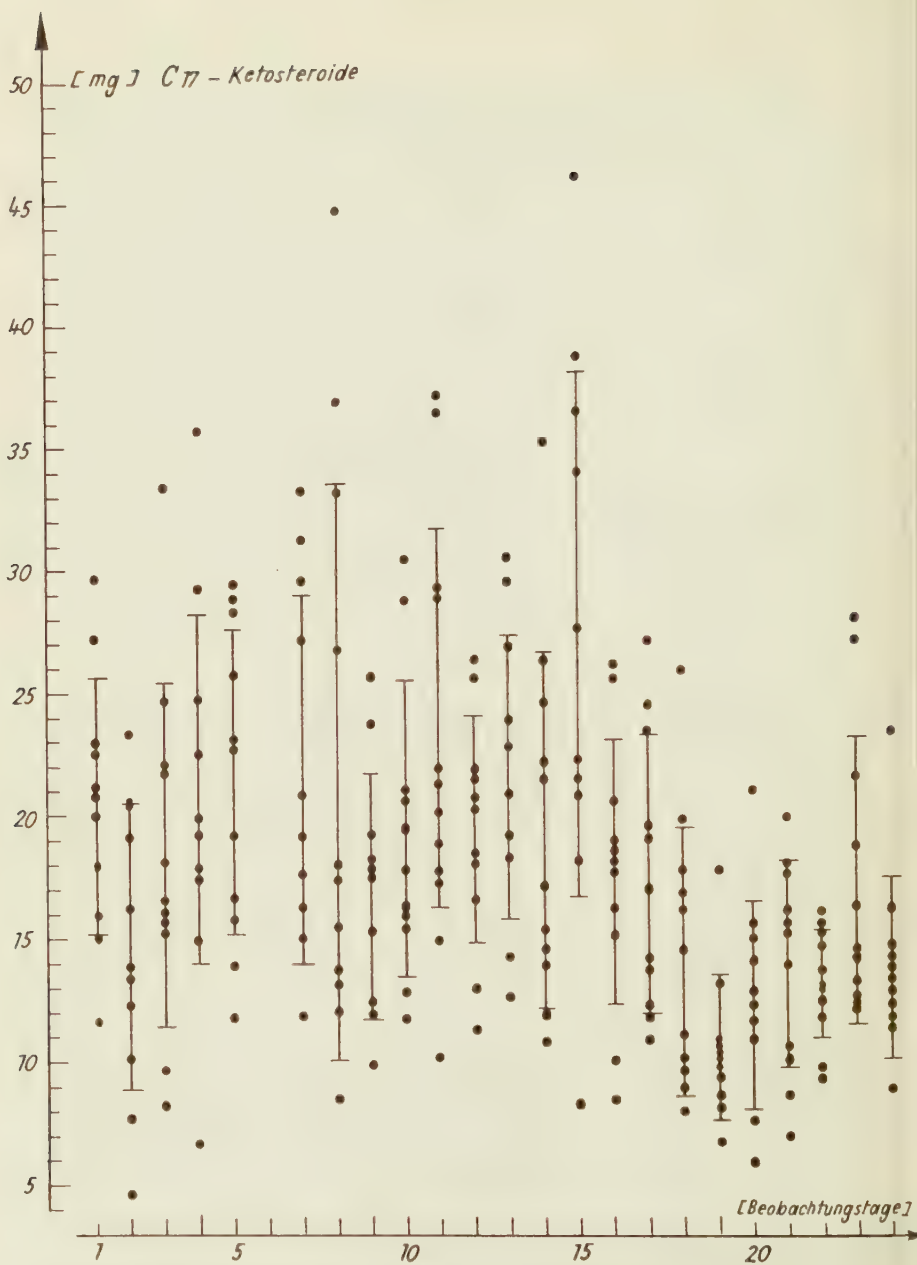
- 1) ABERHALDEN, R. Die 17-Ketosteroid- und Corticoidausscheidung bei Tuberculösen.
ABERHALDEN, G.: Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 9 (1953) S. 67-77.
- 2) AMELUNG, W.: Das Klima als Heilfaktor.
Wien. med. Wschr. 104 (1954) S. 233-236.
- 3) AMELUNG, W. Handbuch der Bäder und Klimaheilkunde.
EVERS, Al: Stuttgart 1962.
- 4) BALAZ, V. Einfluß des Kohlensäurebades auf die Funktion der Nebennierenrinde.
BALAZOVA, E.: Arch. physik. Therap., Leipzig 16 (1964) S. 438-447.
- 5) BARNICOT, N. A. Daily urinary 17-Ketosteroid output of african negroes.
WOLFFSON, D.: Lancet, London 262 (1952) S. 893-895.
- 6) BORTH, R. Steroid excretion and blood status during a mountain tour and a stay at medium altitude.
MACH, R. S.: Acta endocr., K'hnv 6 (1951) S. 310-332.
- 7) BREUER, H. Die Bestimmung von 17-oxycorticosteroiden im Urin und ihre wahre Bedeutung für die Diagnose der Nebennierenrindenfunktion.
NOCKE, W.: Klin. Wschr. 35 (1957) S. 187-191.
- 8) BURRIL, M. W. Excretion of neutral 17-Ketosteroids in human subjects repeatedly exposed to hypoxia under conditions of simulated high altitude.
IVY, A. C.: J. Appl. Physiol. 2 (1950) S. 437-445.
- 9) DAUBERT, K.: Die meteorologischen Grundlagen der Klimatherapie.
Hippokrates, Stuttgart 35 (1964) S. 665-671.
- 10) DREKTER, I. J. A rapid method for the determination of total urinary 17-Ketosteroids.
PEARSON, S. J. Clin. Endocr., Springfield 7 (1947) S. 795-800.
BARTCZAK, E.
Mc GAVACK, T. H.:
- 11) FASSBENDER, H. G.: Pathologie der endokrinen Regulationen.
Zschr. ärztl. Fortbild. 54 (1965) S. 126-132.
- 12) FELLINGER, K. Therapeutische und pathogenetische Fragen um das Rheumaprobem.
SCHMID, J.: Med. Klin. 48 (1953) 949-954.

- 13) FELLINGER, K.: Stress und Bäderwirkung.
Wien. med. Wschr. 104 (1954) S. 227-228.
- 14) FREISLEDERER, W.
BUTENANDT, I.
BRÜNING, I.
WIDMAIER, G.: Über die Ausscheidung der C₁₇ ketogenen
Steroide im Urin gesunder Kinder.
Klin. Wschr. 37 (1959) S. 817-825.
- 15) FRIEDMANN, H. C.: 17-Ketosteroid excretion in indian males.
Lancet, London 267 (1954) S. 262-266.
- 16) GÄRTNER, H.
REPLOH, H.: Lehrbuch der Hygiene.
Stuttgart, 1964.
- 17) GOETERS, W.: Thalassotherapie.
Deutscher Bäderkalender 1954.
- 18) HALBERG, F.
HAMBURGER, Ch.: 17-Ketosteroid and volume of human urine.
Minnesota Med. 47 (1964) S. 916-925.
- 19) HAMBURGER, Ch.: Normal urinary excretion of neutral 17-
Ketosteroids with special reference to
age and sex variations.
Acta endocr., K'hvn. 1 (1948) S. 19-37.
- 20) HAMBURGER, Ch.: Six years' daily 17-Ketosteroid determi-
nation in one subject. Seasonal varia-
tions and independence of volume of urine.
Acta endocr. K'hvn. 17 (1954) S. 116-124.
- 21) HAUS, E.
INAMA, K.: Endokrine Faktoren bei Rheumatikern.
Zschr. Rheumaforsch. 17 (1958) S. 13-~~10~~.
- 22) HAUS, E.
HALBERG, F.: Der circadiane Adrenalzyklus und seine
Bedeutung für die Reaktionsbereitschaft
der Nebennierenrinde.
Wien. Zschr. inn. Med. 43 (1962) S. 361-
369.
- 23) HILLER, E.: Ein Beitrag zum Problem der Wirkungsweise
balneologischer Maßnahmen mit salizyli-
sierter Huminsäure.
Dtsch. med. Wschr. 77 (1952) S. 856-859.
- 24) HÜBNER, H. J.
HOFFMANN, E.
BODE, F.: Über eine neue Methode zur quantitativen
Bestimmung der Nebennierenrindenhormone.
Zschr. physiol. Chem. 289 (1952) S. 102-
107.
- 25) JUNGSMANN, H.: Über die "Kurreaktion" bei rein klima-
tischen Kuren.
Z. angew. Bäder. u. Klimaheilk. 6 (1959)
S. 118-122.
- 26) JUNGSMANN, H.: Die therapeutische Nutzung des natürli-
chen Klimas.
Z. angew. Bäder. u. Klimaheilk. 7 (1960)
S. 326-331.

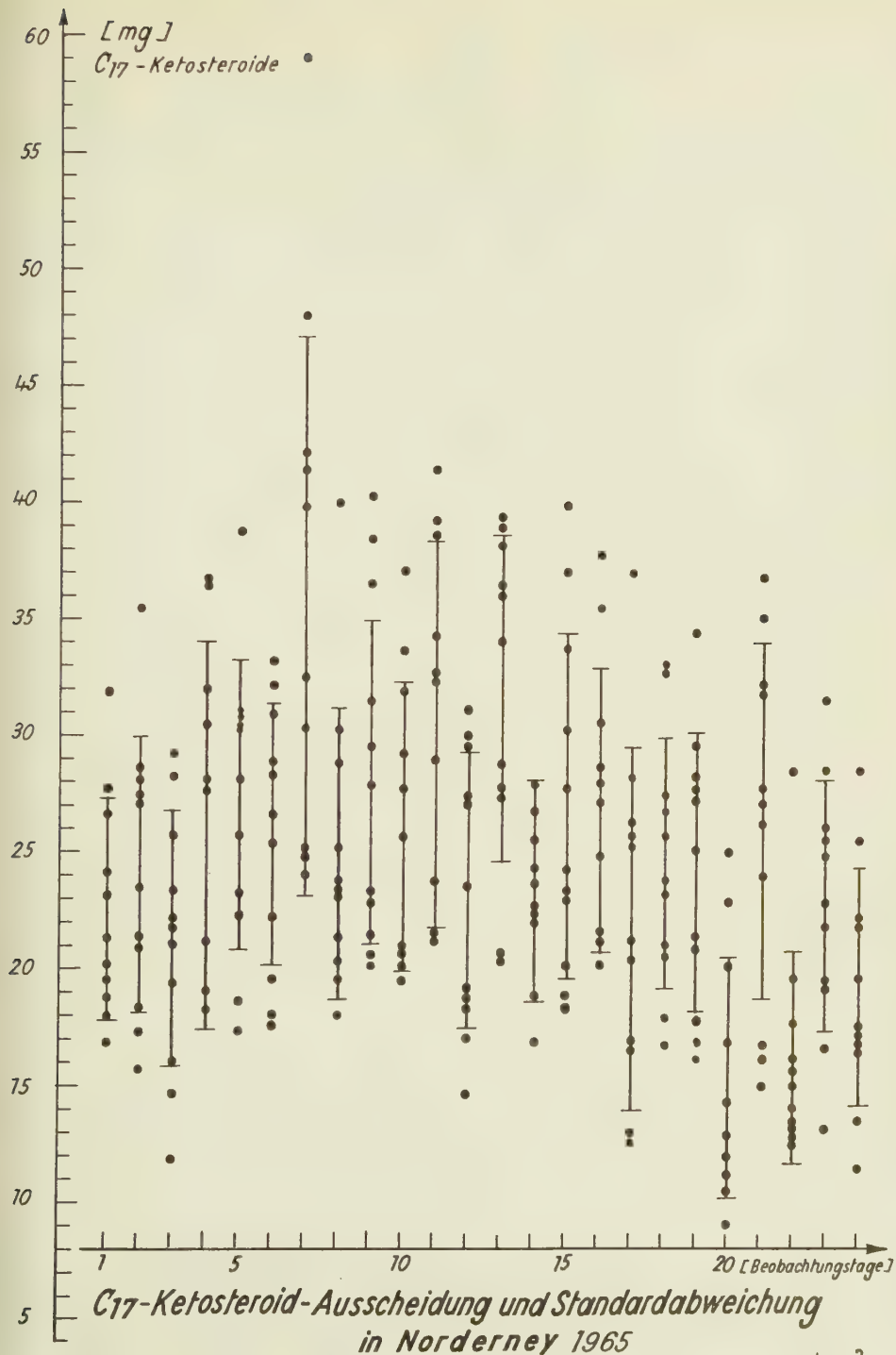
- 39) SAILER, E.
VERZAR, F.: Die Ausscheidung von Corticosteroiden in Ruhe, bei Muskularbeit und in der Höhe. Helvet. physiol. pharmacol. acta, Suppl. 8 (1950) S. 72-74.
- 40) SAYERS, G.: The adrenal cortex and homeostasis. Physiol. Rev., Baltimore 30 (1950) S. 241-320.
- 41) SCHLUNGBAUM, W. Über die Ausscheidung von 17-KS bei therapeutischer Röntgenbestrahlung. Strahlentherapie 85 (1951) S. 630-632.
- 42) SCHMID, J.: Zum Wirkungsmechanismus der Huminsäurebäder. Med. Klin. 48 (1953) S. 849-853.
- 43) SCHMIDT-BOWACKER, F.: Beobachtungen über unterschiedliche Kurwirkungen in verschiedenen Seeklimabe-
reichen. Arch. physik. Therap., Leipzig 12 (1960) S. 271-275.
- 44) SCHMIDT-KESSEN, W.
SCHEFFEL, L.: Untersuchungen über die Nebennierenrin-
denaktivität während Klima- und Solbade-
kuren im Mittelgebirge. Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk. 10 (1963) S. 532-544.
- 45) SCHWENK, A.: Zur Endokrinologie der Pubertät und Prae-
pubertät. Zschr. Kinderhk. 83 (1959) S. 102-128.
- 46) SELYE, H.: Der heutige Stand der Stress-Konzeption. Münch. med. Wschr. 95 (1953) S. 426-433.
- 47) SEYBOLD, A.
WOLTERECK, H.: Klima, Wetter, Mensch. Heidelberg 1952.
- 48) STRÜDER, J.
ZEISEL, H.
KÖLITZ, E.: Die Harnausscheidung an Corticoiden und 17-KS während des Kindesalters. Klin. Wschr. 30 (1952) S. 980-982.
- 49) SUGIYANA, T.: Die Balneologie in Japan 1959 und erste Hälfte 1960. Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk. 8 (1961) S. 740-743.
- 50) THORN, G. W.
FORSHAM, P. H.
GARNET PRUNTY, F.T.
GORMAN HILLS, A.: A test for adrenal cortical insufficiency J. Amer. Med. Ass. 137 (1948) S. 1005-1009.
- 51) TROMP, S. W.: The influence of weather and climate on urinary volume, pH, 17-Ketosteroids, Hexosamines, Cl, K, Na and urea. Int. J. Biometeor. 7 (1963) 59-73.

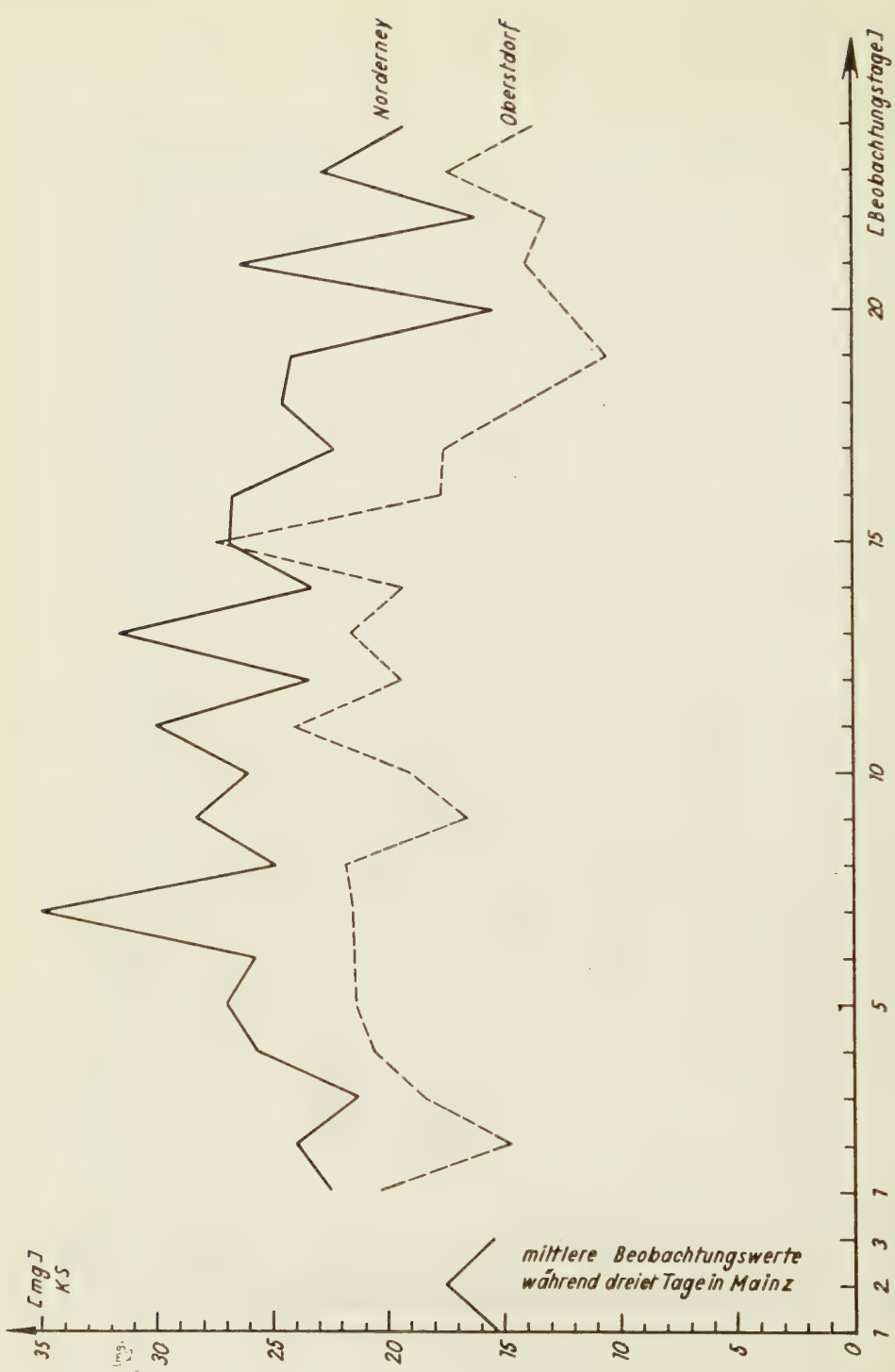
- 52) TROMP, S. W.: Medical Biometeorology.
Amsterdam, London, New York 1963.
- 53) UNGEHEUER, H.: Ein meteorologischer Beitrag zu Grund-
problemen der Medizin-Meteorologie.
Berichte des Deutschen Wetterdienstes,
Heft 16, 1955.
- 54) UTERS, M. Die 17-KS-Ausscheidung als Anzeichen für
HOFSCHLAEGER, J. die Beeinflussung des Organismus durch
ANTON, H. U. meteorol. Faktoren.
ZIMMERMANN, W.: Dtsch. med. Wschr. 76 (1951) S. 1408-1409
- 55) VALENTIN, H. Die Auswirkung dosierter körperlicher
LEHNERT, G. Arbeit auf das Hypophysen-Nebennieren-
MÜCKE, W. rinden System.
DEUTZMANN, H.: Münch. med. Wschr. 107 (1965) S. 1334-
1337.
- 56) VAN DE WIELE, R.L. Precursors of the urinary 11-Desoxy-17-
et al.: Ketosteroids: Estimation of the secretory
rate of Dehydroisoandrosterone .
J. Clin. Endocr., Springfield 22 (1962)
S. 1207-1221.
- 57) WALSER, A.: Nebennierenrinden-Funktionsprüfungen in
Klinik und Praxis.
Mkurse ärztl. Fortbild. 13 (1963) S. 75
-77.
- 58) WATANABE, G. I., Climatic effect of urinary output of neu-
YOSHIDA, S.: tral 17-Ketosteroids.
J. Appl. Physiol. 9 (1956) S. 456-460.
- 59) WIEDEMANN, E.: Zur Frage des Nachweises der Nebennieren
rindenaktivität unter hydrotherapeut.
Maßnahmen.
Arch. physik. Therap., Leipzig 9 (1957)
S. 344.
- 60) WIEDEMANN, E.: Zur hormonalen Wirkung der physikalisch-
bälneologischen Behandlungen.
Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk. 6 (1959)
S. 261-279.
- 61) WILDFÜHR, G.: Über die Abhängigkeit der Reaktionsbe-
reitschaft bei Allergietestung und De-
sensibilisierung vom Wettergeschehen.
Dtsch. med. Wschr. 77 (1952) S. 229-230.
- 62) ZIMMERMANN, W.: Das Wesen der qualitativen Farbreaktion
von Ketosterinen mit m-Dinitrobenzol.
Vitam. u. Horm. 5 (1944) S. 1-21.
- 63) " Die Übertragung d. qual. Farbreaktion auf
quantitativ photometrische Bestimmungen.
Vitam. u. Horm. 5 (1944) S. 124-151.

- 64) ZIMMERMANN, W.: Die Absorptionskonst. kristallisierter Stoffe als Grundlage für quantitative Bestimmungen.
Vitam. u. Horm. 5 (1944) S. 152-179.
- 65) " Die Methodik der Bestimmung von Steronen im Harn.
Vitam. u. Horm. 5 (1944) S. 237-259.
- 66) " Ergebnisse der Bestimmung von neutralen Steronen im Harn.
Vitam. u. Horm. 5 (1944) S. 260-275.
- 67) " Die quantitative Bestimmung von neutralen Steronen im Blut.
Vitam. u. Horm. 5 (1944) S. 276-279.
- 68) " Die 17-Ketosteroide, ihre Bedeutung und die Methodik ihrer Bestimmung.
Dtsch. med. Wschr. 76 (1951) S. 1363-1367
- 69) ZIMMERMANN, W.
ANTON, H. U.
PONTIUS, D.: Die Eliminierung störender Chromogene bei der Bestimmung der 17-Ketosteroide mit m-Dinitrobenzol.
Zschr. physiol. Chem. 289 (1952) S. 91-102
- 70) ZIMMERMANN, W.
ANTON, H. U.
ROMMEL, K. H.: Hormonbestimmungen bei Infektionskrankheiten.
Zbl. Bakt., I. 158 (1952) S. 6-16.
- 71) ZIMMERMANN, W.
HOFSCHLAEGER, J.: Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch Witterungsvorgänge.
Acta endocr. K'lyn. 12 (1953) S. 225-248.
- 72) ZIMMERMANN, W.: Die Bedeutung von Steroidhormonbestimmungen für Balneologie und Klimatologie.
Arch. physik. Therap. 7 (1955) S. 405-414
- 73) ZIMMERMANN, W.: Infektionsresistenz in endokrinol. Sicht.
Die 17-KS-Ausscheidung als ihr Gradmesser.
Zbl. Bakt., I. 167 (1957) S. 140-169.
- 74) ZIMMERMANN, W.
BRÜHL, P.
KAISER, E.
OERTEL, G. W.: Infektion und Plasma-17-Ketosteroide.
Klin. Wschr. 40 (1962) S. 600-601.
- 75) ZIMMERMANN, W.
BRÜHL, P.: Die Rolle der Steroidhormone im Infektionsablauf.
Zschr. f. Hyg. 149 (1963) S. 194-205.
- 76) ZINK, L.: Einflüsse des Wetters auf das endokrine System.
Klin. Wschr. 34 (1956) S. 559.



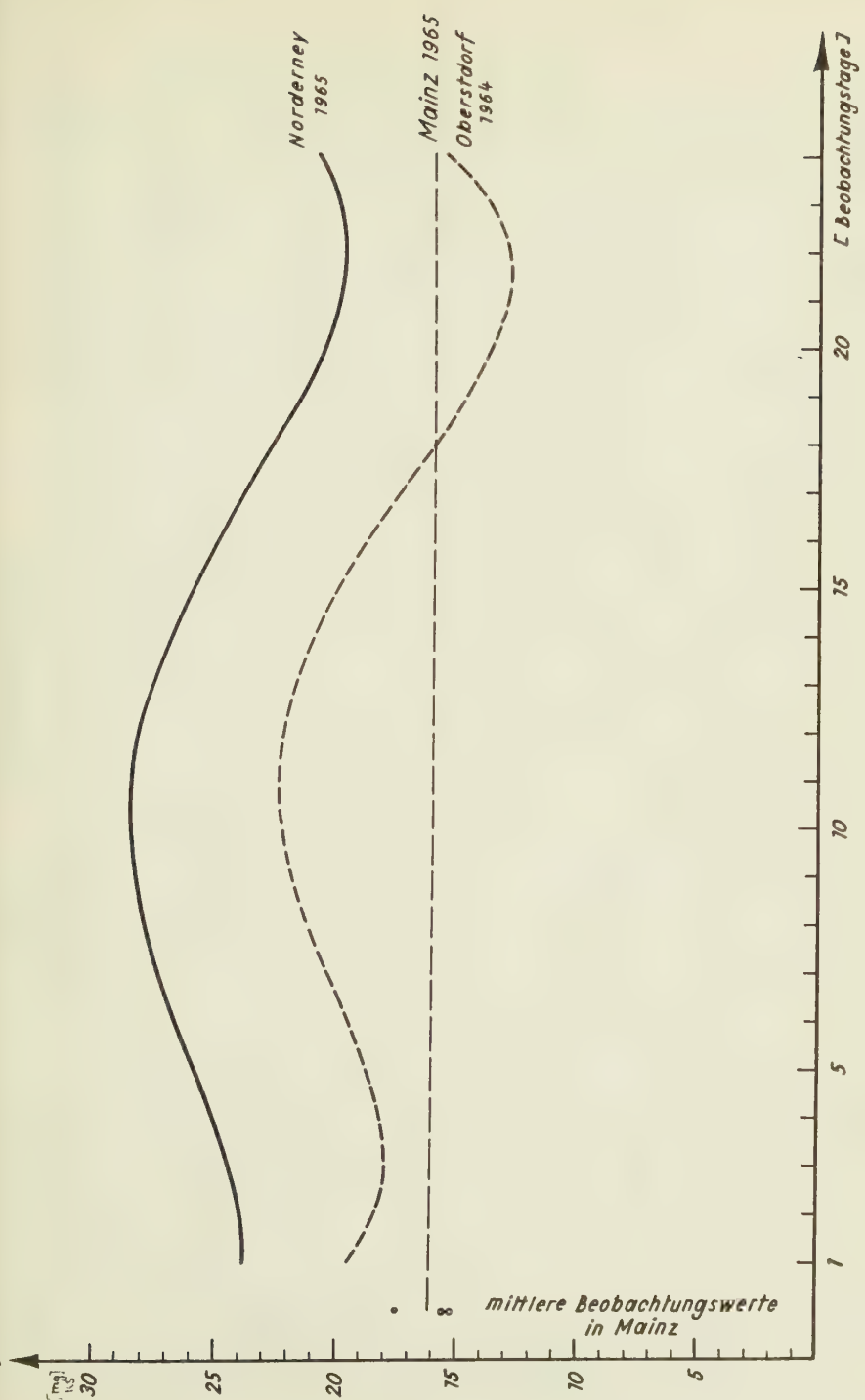
*C₁₇-Ketosteroid-Ausscheidung und Standardabweichung
in Oberstdorf 1964*





Mittlere 17 KS-ausscheidung in Oberstdorf und Norderney von 11 Probanden für jeden Beobachtungstag

[mg] Ketos



Polynom "Norderney"

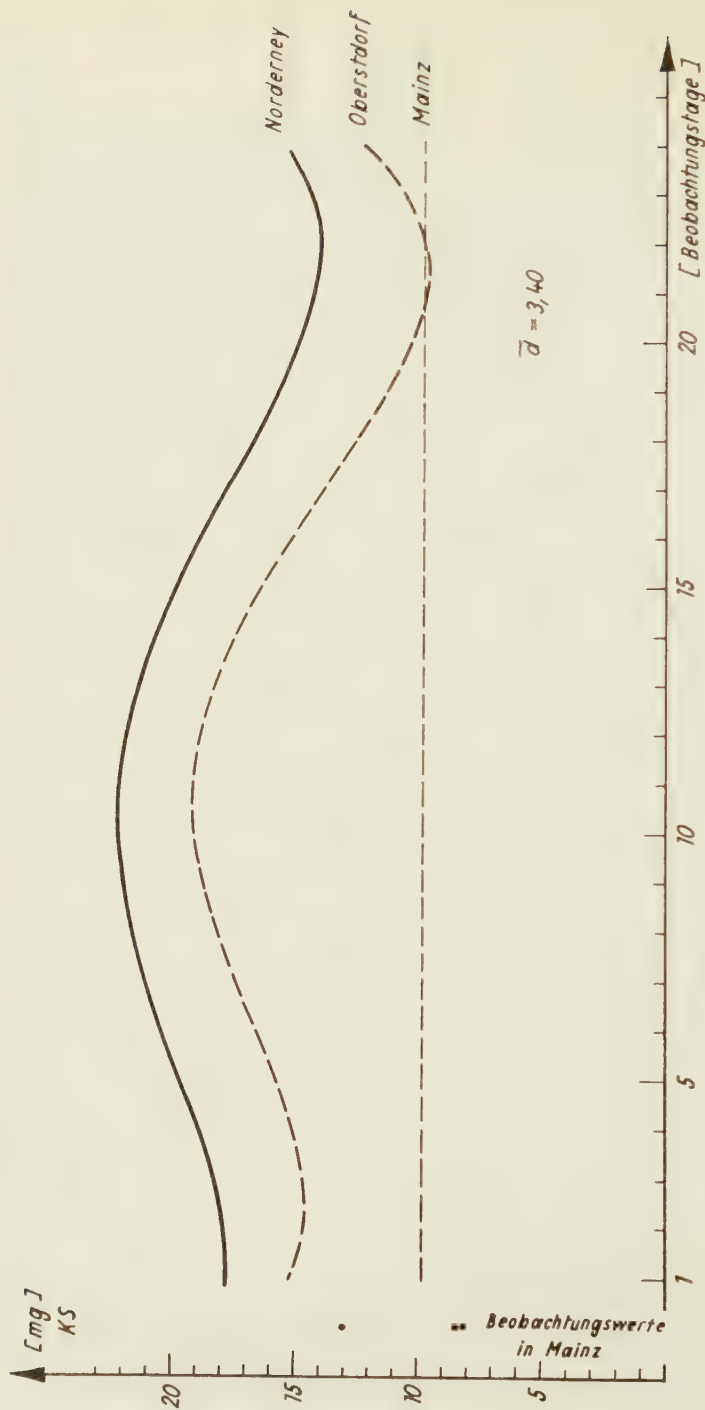
$$y = 23,98343 - 0,46997x + 0,27488x^2 - 0,02360x^3 + 0,00053x^4$$

Polynom "Oberstdorf"

$$y = 21,58197 - 2,67075x + 0,61894x^2 - 0,04367x^3 + 0,00092x^4$$

Alt.

S.S.

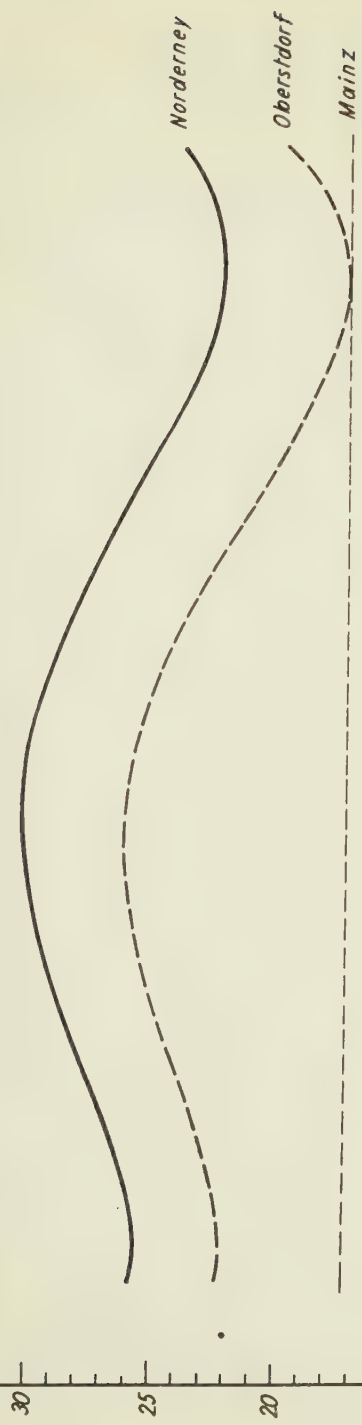


Polynome der einzelnen Probanden von Oberstdorf und Norderney

Proband S.S.

[mg]
KS

B.S.

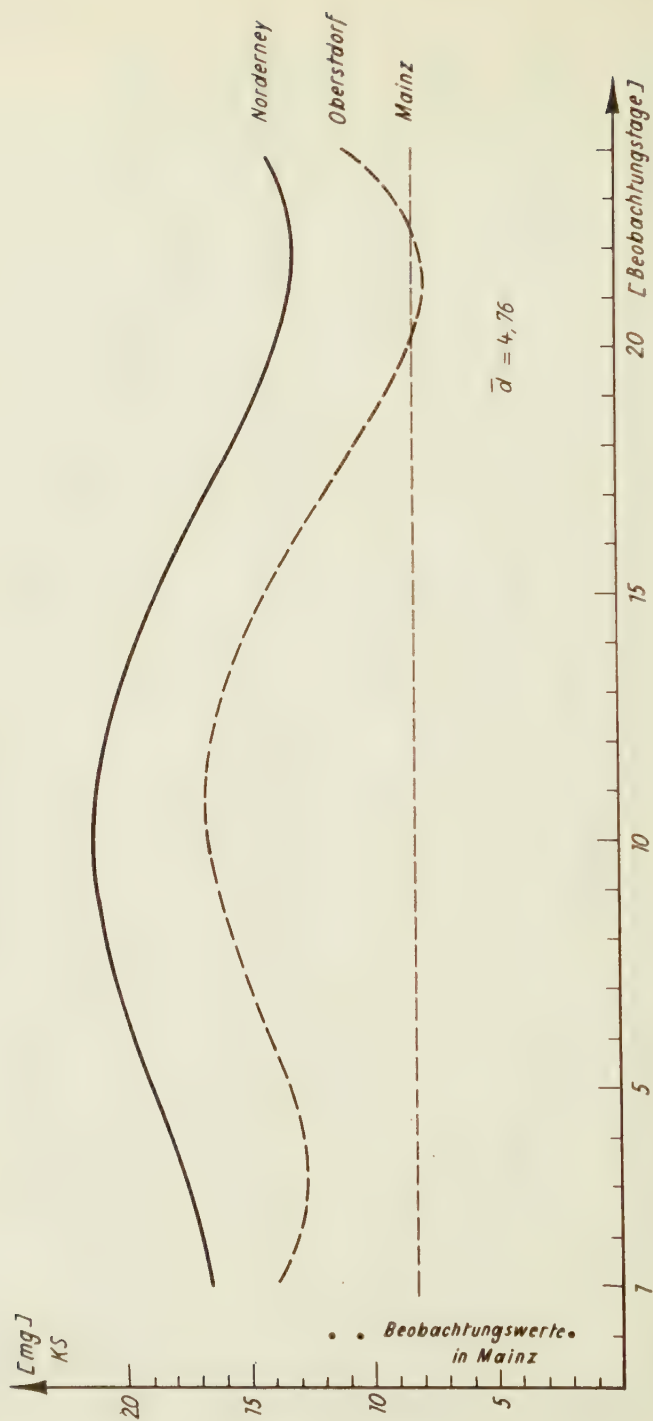


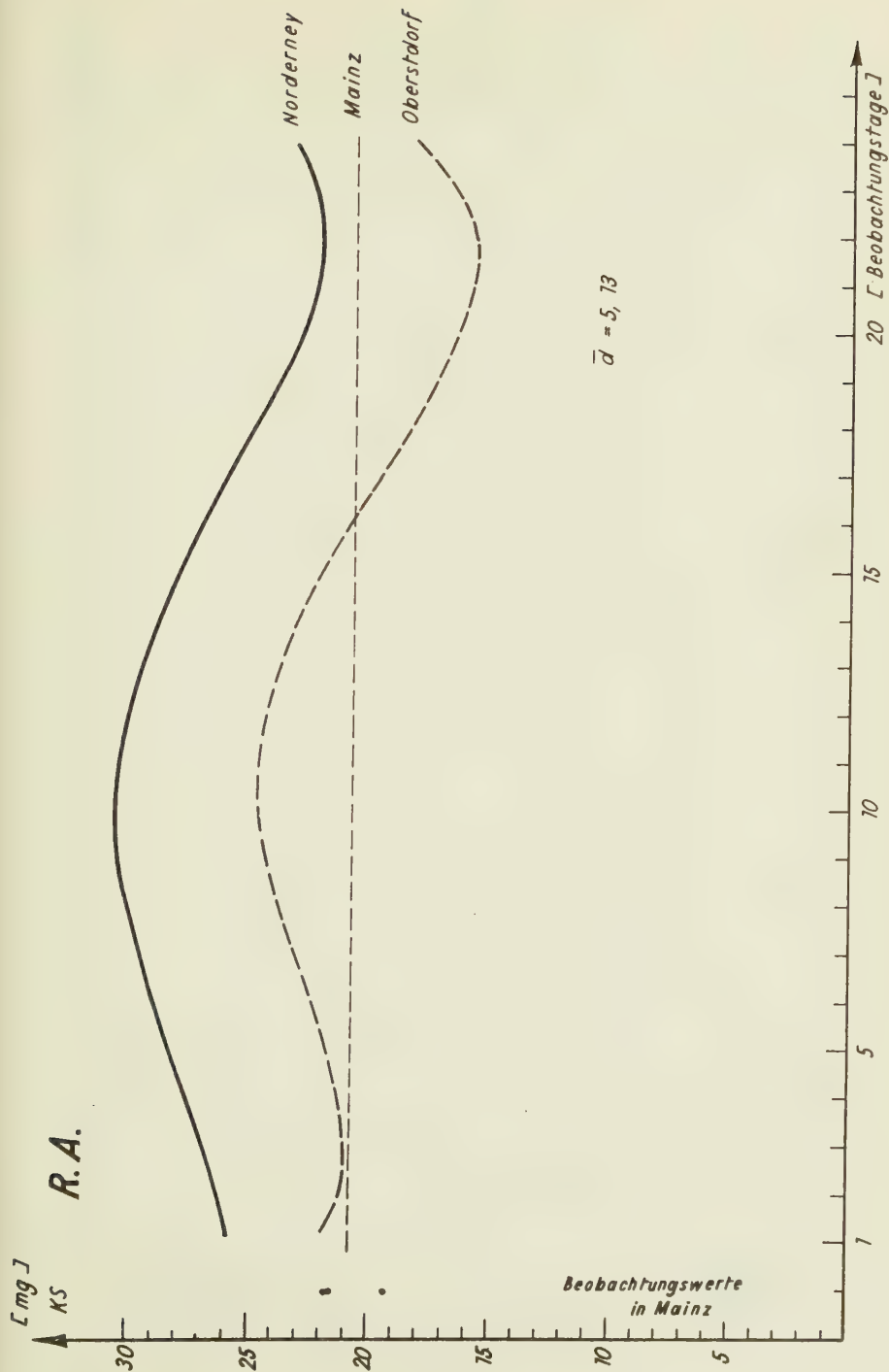
$$\bar{\sigma} = 4,52$$

Beobachtungswerte
in Mainz

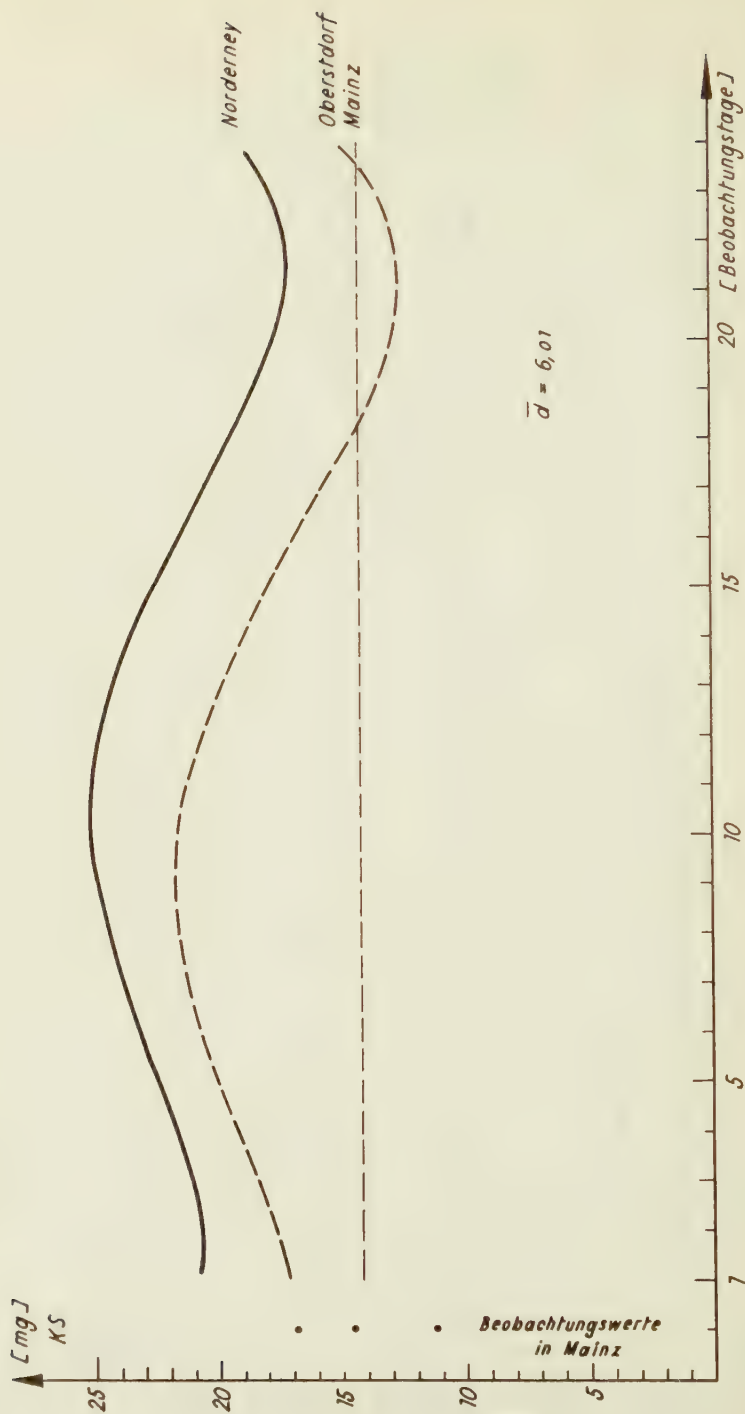
[Beobachtungstage]

K. M.





G. B.



W.K.

[mg]
KS

25

20

15

10

5

7

5

10

15

20

[Beobachtungstage]

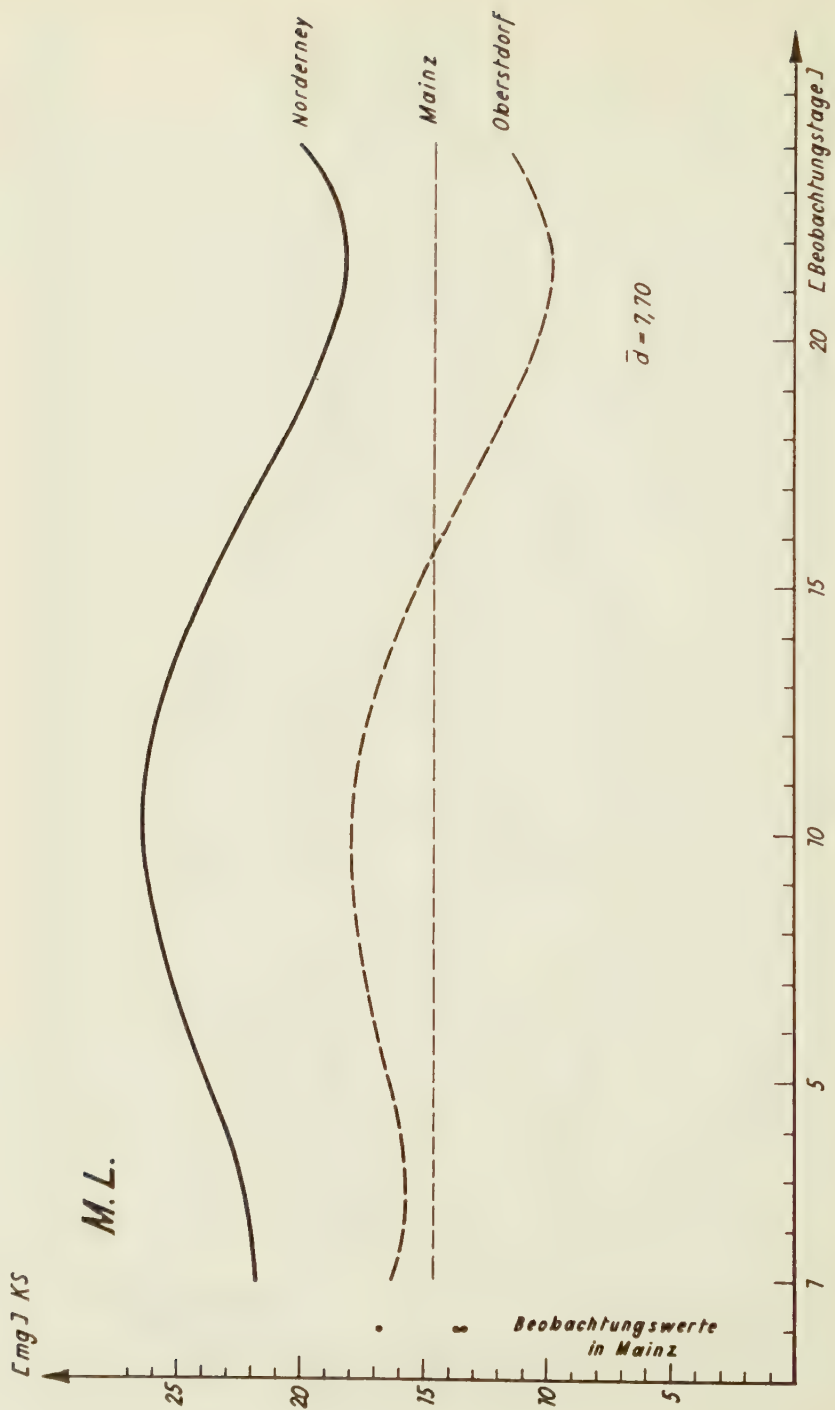
Norderney

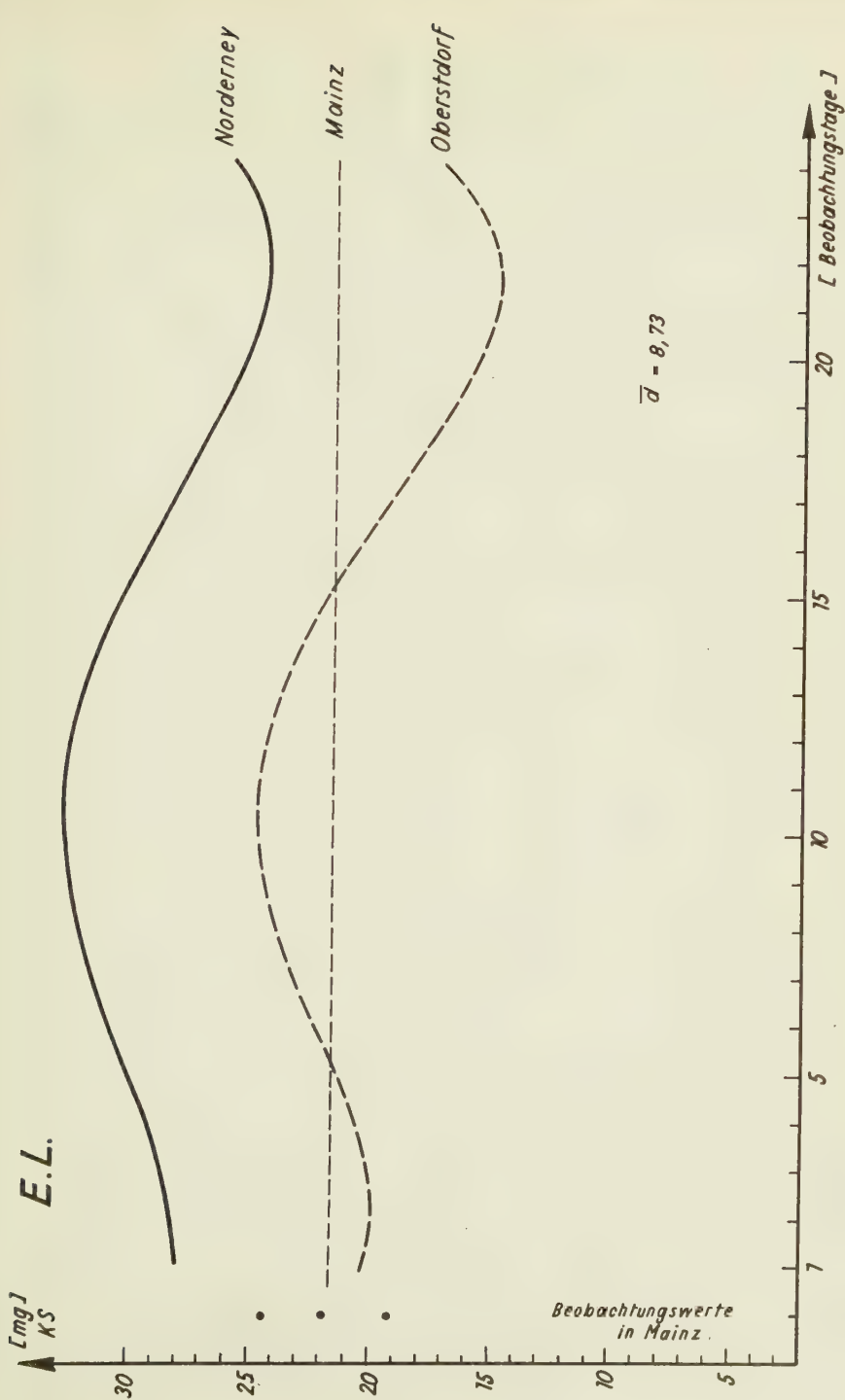
Oberstdorf

Mainz

$\bar{\sigma} = 6,61$

• Beobachtungswerte
in Mainz





[mg J KS

V.F.

30

25

20

15

10

5

Norderney

Mainz

Oberstdorf

$\bar{d} = 8,78$

Beobachtungswerte
in Mainz

20 [Beobachtungstage]

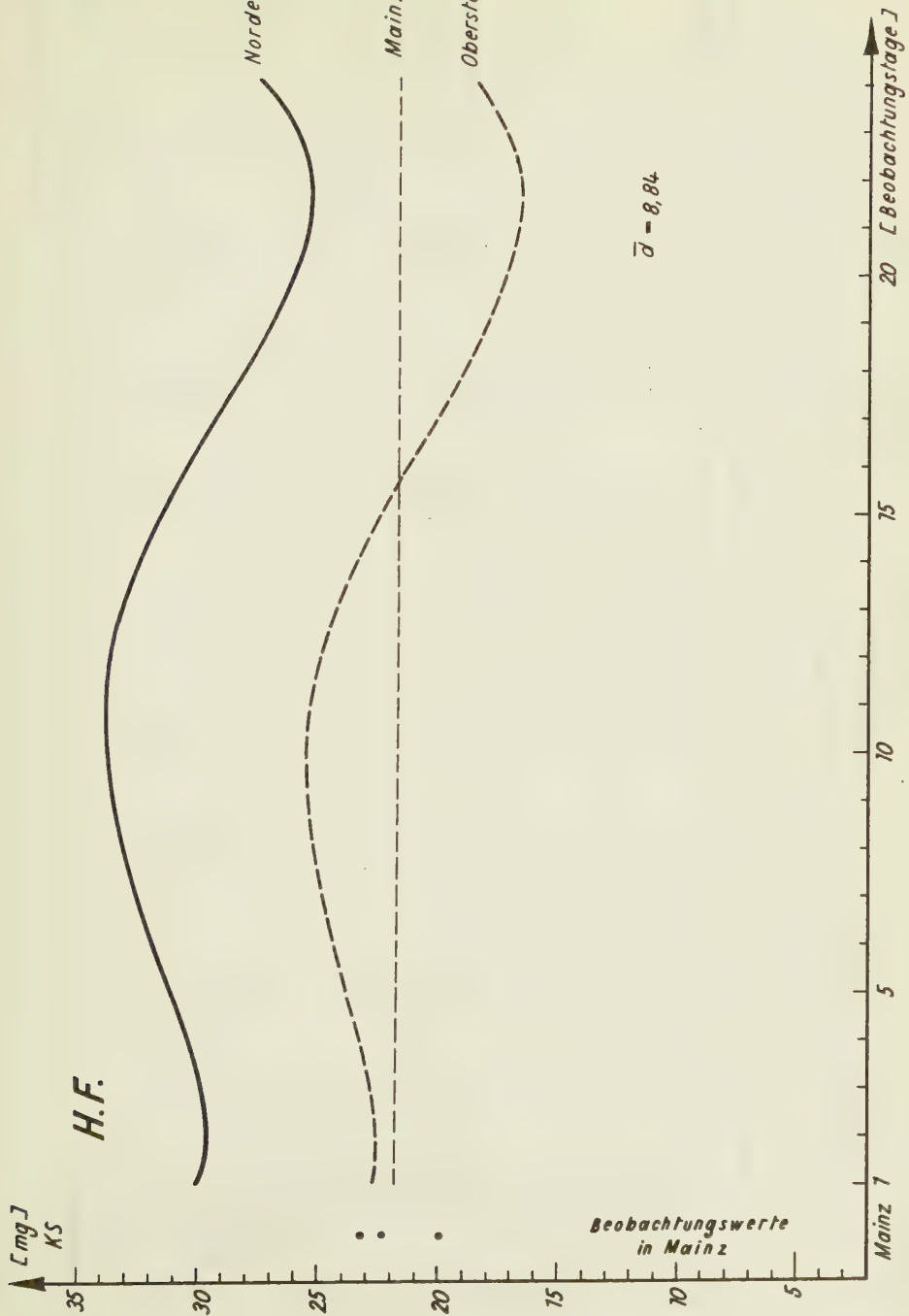
5

10

15

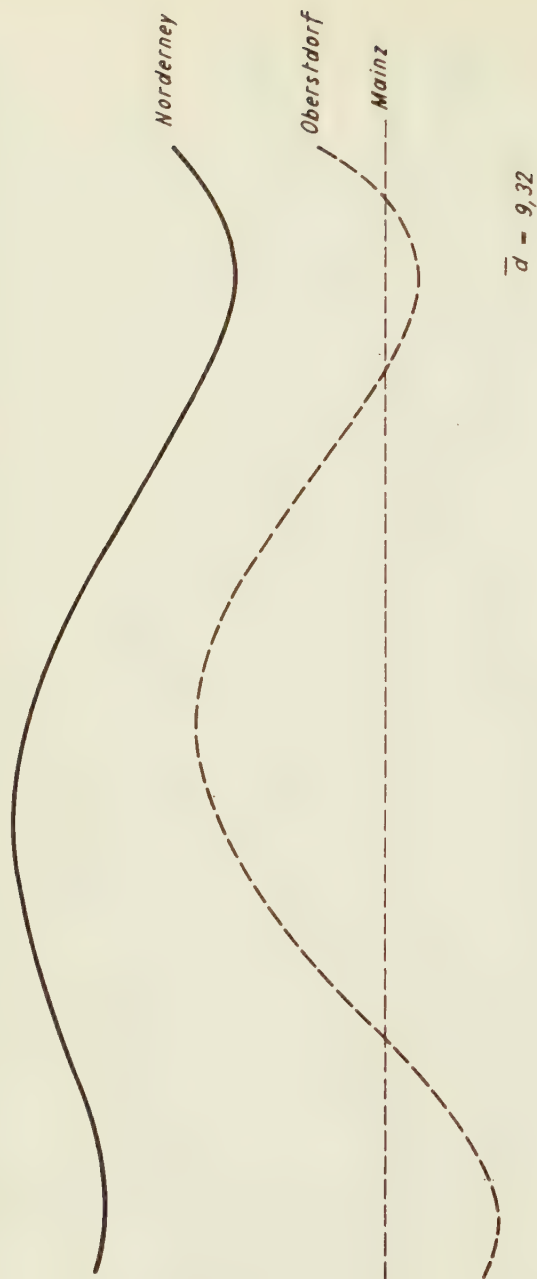
20

7



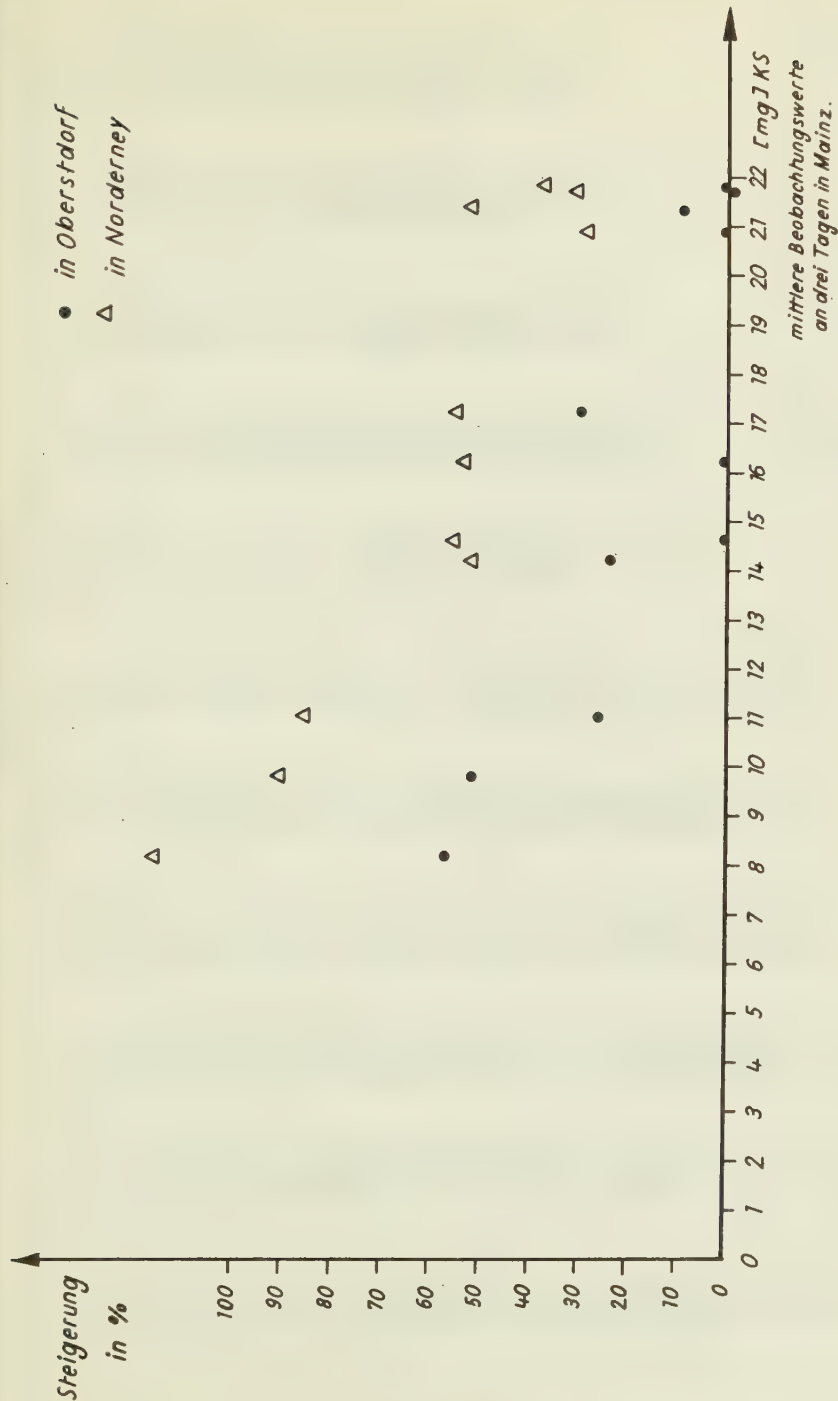
[mg] KS

E.G.



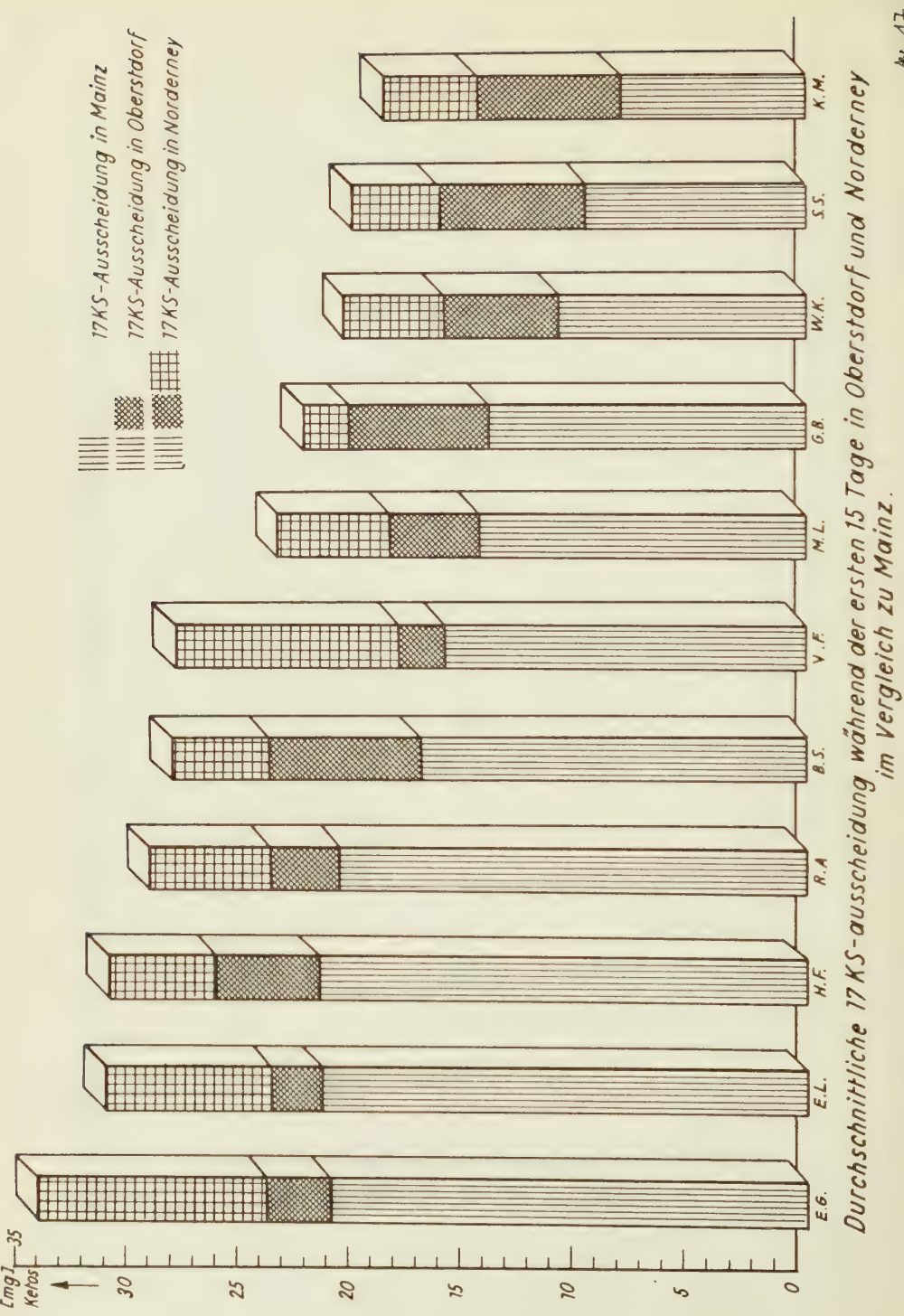
Beobachtungswerte
in Mainz

[Beobachtungsstage]



Prozentuale Steigerung der 17KS-ausscheidung gegenüber Mainz

● in Oberstdorf 1964 △ in Norderney 1965



Durchschnittliche 17KS-ausscheidung während der ersten 15 Tage in Oberstdorf und Nordener im Vergleich zu Mainz.

Herrn Prof. Dr. Menger	danke ich für die Überlassung
	des Themas, und
Herrn Prof. Dr. Köttgen	für die Übernahme des Korre-
	ferates. Mein Dank gilt auch
Herrn Prof. Dr. Dr. Koller	und seinem Mitarbeiter
Herrn Dr. Horbach,	die mich bei der statistischen
	Auswertung dieser Arbeit unter-
	stützten.

LEBENS L A U F

Am 15. 8. 1939 wurde ich - Reiner Dölp - als Sohn des Arztes Dr. med. Fritz Dölp und seiner Ehefrau Dr. med. Edith Dölp, geb. Harendza in Jena/Thür. geboren.

Vom Herbst 1945 bis Ostern 1950 besuchte ich die Volksschule, anfangs in Apolda/Thür., dann in Westerstede, wohin wir im Jahre 1948 gezogen waren. Mit der Aufnahmeprüfung zum Gymnasium Westerstede Ostern 1950 verblieb ich dort bis zu meinem Abitur, Ostern 1959.

Nachdem ich wegen einer Sportverletzung vom Wehrdienst kurzfristig Abstand nehmen mußte, begann ich im SS. 1959 in Marburg mit dem Jurastudium. Am 4. 10. 1959 wurde ich als Wehrpflichtiger eingezogen und schied nach 18 Monaten als Reservist wieder aus.

Im SS. 1961 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes Saarbrücken, wechselte ein Jahr später die Universität und kam an die Johannes Gutenberg-Universität nach Mainz, wo ich am 7. 3. 1964 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Am 21.7.1967 habe ich in Mainz das Medizinische Staatsexamen bestanden.

Reiner Dölp

